



universität  
wien

# DIPLOMARBEIT

Titel der Diplomarbeit

„Regulation des Körpergewichts.  
Der Einfluss von Psychopharmaka“

Verfasserin

Barbara Lau

angestrebter akademischer Grad

Magistra der Naturwissenschaften (Mag.rer.nat.)

Wien, 2011

Studienkennzahl lt. Studienblatt: A 474

Studienrichtung lt. Studienblatt: Ernährungswissenschaften

Betreuerin / Betreuer: O. Univ.-Prof. Dr. Hans Goldenberg



## **Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen Personen bedanken, die mich so tatkräftig während meines Studiums und bei der Erstellung meiner Diplomarbeit unterstützt haben.

Allen voran möchte ich mich bei Frau Mag. Sandra Gnauer für die Bereitstellung dieses Themas und bei Herrn Prof. Dr. Goldenberg für die Betreuung meiner Diplomarbeit bedanken. Beide standen mir stets geduldig mit Rat und Tat zur Seite.

Weiters möchte ich mich sehr herzlich bei meinen Eltern bedanken, dass sie mir das Studium ermöglicht haben. Bei meiner gesamten Familie und meinem Freund möchte ich mich für die bestärkenden und motivierenden Worte, die mich während des gesamten Studiums begleitet haben, bedanken.

Mein größter Dank gebührt aber meiner Großtante, der ich auch diese Diplomarbeit widmen möchte.



## Inhaltsverzeichnis

<b>Inhaltsverzeichnis.....</b>	<b>V</b>
<b>Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>VIII</b>
<b>Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>IX</b>
<b>Formelverzeichnis .....</b>	<b>X</b>
<b>1 Einleitung.....</b>	<b>1</b>
<b>2 Definition Adipositas .....</b>	<b>2</b>
2.1 Body Mass Index.....	2
2.2 Fettverteilung.....	3
2.3 Medizinische, psychische und psychosoziale Folgen der Adipositas .....	4
2.4 Behandlungsmöglichkeiten der Adipositas .....	7
2.4.1 Konventionelle Therapie.....	7
2.4.1.1 Ernährungstherapie .....	8
2.4.1.2 Bewegungstherapie.....	9
2.4.1.3 Verhaltenstherapie .....	10
2.4.2 Medikamentöse Therapie .....	11
2.4.3 Chirurgische Therapie.....	13
2.4.4 Vor- und Nachteile einer Gewichtsreduktion .....	14
2.5 Einflussfaktoren zur Entstehung der Adipositas .....	15
<b>3 Regulation des Körpergewichts.....</b>	<b>16</b>
3.1 Langzeitregulatoren.....	19
3.1.1 Leptin .....	20
3.1.2 Insulin.....	28
3.2 Kurzzeitregulatoren .....	30
3.2.1 Sättigungssignale .....	33
3.2.1.1 Cholecystokinin (CCK) .....	36
3.2.1.2 Peptid Tyrosin Tyrosin (PYY <sub>3-36</sub> ).....	38
3.2.1.3 POMC/CART .....	41
3.2.1.4 $\alpha$ -Melanozytenstimulierendes Hormon ( $\alpha$ -MSH).....	44
3.2.1.5 Melanocortin-4-Rezeptor (MC4R) .....	45
3.2.1.6 Pankreatisches Polypeptid (PP) .....	46
3.2.1.7 Glucagon like peptide-1 (GLP-1) .....	48

3.2.1.8	Oxyntomodulin (OXM) .....	51
3.2.1.9	Glucagon.....	52
3.2.1.10	Amylin .....	53
3.2.1.11	Apolipoprotein A-IV (apo A-IV).....	55
3.2.1.12	Enterostatin .....	55
3.2.1.13	Bombesin-Familie.....	56
3.2.1.14	Malonyl-CoA .....	57
3.2.1.15	Resistin .....	59
3.2.1.16	Serotonin (5-Hydroxytryptamin; 5-HT) .....	60
3.2.1.17	5-HT <sub>2C</sub> -Rezeptor (5-HT <sub>2C</sub> -R) .....	62
3.2.1.18	Noradrenalin .....	64
3.2.1.19	Dopamin .....	65
3.2.1.20	Histamin.....	65
3.2.2	Hungersignale .....	66
3.2.2.1	Ghrelin .....	66
3.2.2.2	AMP-aktivierte protein kinase (AMPK) .....	71
3.2.2.3	Agouti-related protein (AgRP), Neuropeptid Y (NPY).....	73
3.2.2.4	Endocannabinoide.....	76
3.2.2.5	Adiponektin .....	78
3.2.2.6	Melanin-Concentrating Hormone (MCH) .....	80
3.2.2.7	Orexin A und B.....	80
3.2.2.8	β-Endorphin .....	81
3.2.2.9	Galanin.....	81
<b>4</b>	<b>Einfluss der Psychopharmaka auf das Körpergewicht.....</b>	<b>83</b>
4.1	Neuroleptika (Antipsychotika) .....	90
4.1.1	Klassische Neuroleptika.....	95
4.1.2	Atypische Neuroleptika.....	95
4.1.2.1	Clozapin.....	96
4.1.2.2	Olanzapin.....	96
4.2	Stimmungsstabilisatoren (Phasenprophylaktika) .....	97
4.2.1	Lithium.....	97
4.2.2	Valproate und Derivate .....	98

4.2.3	Carbamazepin.....	99
4.2.4	Topiramat .....	99
4.3	Antidepressiva (Thymoleptika).....	100
4.3.1	Trizyklische Antidepressiva.....	101
4.3.2	Monoaminoxidase – Inhibitoren (MAOIs) .....	101
4.3.3	Selektive Serotonin Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI) .....	102
4.3.3.1	Fluoxetin .....	102
4.3.3.2	Citalopram .....	103
4.3.4	Tetrazyklische Antidepressiva .....	103
4.3.5	Andere Antidepressiva .....	104
<b>5</b>	<b>Empfehlungen für die Praxis – Schlussbetrachtung .....</b>	<b>105</b>
	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>107</b>
	<b>Abstract.....</b>	<b>108</b>
	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>109</b>
	<b>Lebenslauf.....</b>	<b>119</b>

## Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 2-1:</b> Fettverteilungsmuster .....	4
<b>Abbildung 3-1:</b> Einfluss von Leptin und Insulin auf die Nahrungsaufnahme. ....	20
<b>Abbildung 3-2:</b> Einflüsse des Leptins aus dem Fettgewebe auf die Nahrungsaufnahme, sowie den Fett- und Glucosemetabolismus.....	23
<b>Abbildung 3-3:</b> Einfluss von Leptin auf die Sekretion von gastrointestinalen Sättigungssignalen .....	24
<b>Abbildung 3-4:</b> Orte der Sekretion der gastrointestinalen Peptide .....	30
<b>Abbildung 3-5:</b> Wege von CCK, GLP-1, PYY, Ghrelin, Leptin und Insulin an ihre Wirkungsorte.....	40
<b>Abbildung 3-6:</b> Darstellung der Faktoren, welche die hypothalamischen NPY/AgRP- und POMC/CART-Neuronen beeinflussen .....	43
<b>Abbildung 3-7:</b> Beeinflussung des Malonyl-CoA-Spiegels durch die AMPK im nüchternen Zustand sowie nach Nahrungsaufnahme.....	58
<b>Abbildung 3-8:</b> Biosynthese von Serotonin aus Tryptophan.....	60
<b>Abbildung 3-9:</b> Einfluss von Serotonin auf die Nahrungsaufnahme. ....	63
<b>Abbildung 3-10:</b> Synthese von Ghrelin und dessen Einfluss.....	69
<b>Abbildung 3-11:</b> Darstellung der Gehirn-Darm-Achse .....	69
<b>Abbildung 4-1:</b> Beeinflussung des Körpergewichts .....	85



## **Tabellenverzeichnis**

<b>Tabelle 2-1:</b> ICD-10 .....	2
<b>Tabelle 2-2:</b> Einteilung des Körpergewichts nach dem BMI .....	3
<b>Tabelle 2-3:</b> Komorbiditäten und Komplikationen bei Übergewicht und Adipositas.....	6
<b>Tabelle 2-4:</b> Ziele der Adipositasstherapie .....	7
<b>Tabelle 2-5:</b> Wichtigste Elemente einer Verhaltenstherapie .....	10
<b>Tabelle 2-6:</b> Nebenwirkungen von Orlistat .....	12
<b>Tabelle 2-7:</b> Komplikationen nach chirurgischen Eingriffen .....	13
<b>Tabelle 3-1:</b> Die an der Regulation der Nahrungsaufnahme beteiligten Areale im Hypothalamus .....	18
<b>Tabelle 3-2:</b> Faktoren zur Auslösung der Leptinsekretion aus den Adipozyten .....	21
<b>Tabelle 3-3:</b> Folgen der Leptindefizienz oder –resistenz .....	27
<b>Tabelle 3-4:</b> Einige gastrointestinale Peptide, deren Syntheseort, deren Rezeptoren mit Einfluss auf die Nahrungsaufnahme, deren Wirkungsort mit Einfluss auf die Nahrungsaufnahme und welchen Einfluss sie auf die Nahrungsaufnahme haben.....	31
<b>Tabelle 3-5:</b> Hormone, die die AMPK in verschiedenen Geweben aktivieren oder hemmen .....	72
<b>Tabelle 3-6:</b> Wirkungen des Neurotransmitters NPY .....	75
<b>Tabelle 4-1:</b> Empfehlungen zum Monitoring des Gewichts und bestimmter metabolischer Parameter unter längerfristiger Behandlung mit Psychopharmaka .....	87
<b>Tabelle 4-2:</b> Gewichtsänderungen mit verschiedenen psychiatrisch wirkenden Substanzen. ....	89
<b>Tabelle 4-3:</b> Korrelationen der Affinität eines Neuroleptikums und des H <sub>1</sub> -Rezeptors und der daraus resultierende gewichtssteigernde Effekt .....	92

## Formelverzeichnis

<b>Formel 2-1:</b> BMI-Berechnung.....	3
--	---

## 1 Einleitung

Eine Gewichtszunahme ist eine sehr häufige Nebenwirkung von Medikamenten, zu diesen zählen u.a. Steroide, Insulin, und verschiedene Arten von psychotropen Medikamenten [KAPLAN, 2003; KASPER, 2004].

Einige Medikamente, die nicht in der Behandlung der Adipositas eingesetzt werden, führen zur Gewichtsabnahme, wie z.B. die Antidepressiva Fluoxetin, welches ein selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) ist, Bupropion und das Antiepileptikum Topiramat [HAMANN, 2008].

Obwohl die Forschungen im Bereich der Regulation des Körpergewichts weit fortgeschritten sind und heute über diese Vorgänge ein sehr großes Wissen besteht, weiß man relativ wenig, warum es bei einigen Medikamenten zu einer Gewichtszunahme, aber auch einer –abnahme kommt. Bei einigen Medikamenten ist diese Nebenwirkung nicht sehr ausgeprägt, bei manchen Medikamenten kommt es aber zu einer sehr starken Gewichtszunahme. Dieser Faktor ist jedoch ausschlaggebend für die Compliance der Patienten; viele Patienten setzen ihre Medikamente ab, nur um nicht an Gewicht zuzunehmen, egal ob sich ihre Krankheiten dadurch verschlimmern können.

Meine Diplomarbeit beschäftigt sich mit diesem Thema, wieso es bei der Einnahme von Psychopharmaka zu einer Gewichtsveränderung kommen kann. Sie soll dazu beitragen, die Regulationsmechanismen des Körpergewichts besser zu verstehen, und warum Psychopharmaka einen starken Eingriff in diese Mechanismen haben. Durch ein besseres Verständnis kann man Patienten, die Psychopharmaka einnehmen, besser über die mögliche schwerwiegende Nebenwirkung beraten und in weiterer Folge besser in ihrer folgenden Ernährung beraten, wodurch die Compliance der Medikamenteneinnahme erhöht werden kann.

## 2 Definition Adipositas

### **E66.- Adipositas**

**Exkl.:** Dystrophia adiposogenitalis ( E23.6 )

Lipomatose o.n.A. ( E88.2 )

Lipomatosis dolorosa [Dercum-Krankheit] ( E88.2 )

Prader-Willi-Syndrom ( Q87.1 )

### **E66.0 Adipositas durch übermäßige Kalorienzufuhr**

### **E66.1 Arzneimittelinduzierte Adipositas**

### **E66.2 Übermäßige Adipositas mit alveolärer Hypoventilation**

Pickwick-Syndrom

### **E66.8 Sonstige Adipositas**

Krankhafte Adipositas

### **E66.9 Adipositas, nicht näher bezeichnet**

Tabelle 2-1: ICD-10 [WHO, 2007]

Bei der Adipositas, auch als Fettsucht, Fettleibigkeit oder krankhaftes Übergewicht bezeichnet, kommt es zu einer exzessiven Zunahme des Körperfettes und dadurch zu einer Erhöhung des Körpergewichts [ELMADFA und LEITZMANN, 1998; KAPLAN, 2003; BIESALSKI und GRIMM, 2004].

Übergewicht, auch als Präadipositas bezeichnet, entsteht durch ein Ungleichgewicht in der Energieaufnahme und im Energieverbrauch [BISCHOFF und BETZ, 2010]. Die weitere Folge des Übergewichts stellt die Adipositas dar.

## 2.1 Body Mass Index

Der Body Mass Index (BMI) wird zur genaueren Klassifikation des Körpergewichts herangezogen, da er sehr eng mit dem Körperfett korreliert. Dabei wird das Körpergewicht in kg dividiert durch das Quadrat der Körpergröße in m [ELMADFA und LEITZMANN, 1998; THEWS et al., 1999; BISCHOFF und BETZ, 2010].

$$\frac{\text{Körpergewicht (kg)}}{\text{Körpergröße (m)}^2}$$

**Formel 2-1: BMI-Berechnung**

Klassifikation	BMI (kg/m <sup>2</sup> )
Untergewicht	< 18,5
Normalgewicht	18,5 – 24,9
Übergewicht (Präadipositas)	25 – 29,9
Adipositas Grad I	30 – 34,9
Adipositas Grad II	35 – 39,9
Adipositas Grad III	> 40

**Tabelle 2-2: Einteilung des Körpergewichts nach dem BMI**

Die BMI-Berechnung wird jedoch durch einige Faktoren limitiert. Da er nicht zwischen Fett- und Muskelmasse unterscheidet, kann trotz eines erhöhten BMI eine Malnutrition vorliegen und diese dadurch verschleiert werden, bzw. werden Bodybuilder oder Leistungssportler aufgrund ihres erhöhten Muskelanteils als übergewichtig eingestuft. Desweiteren kann er auch nicht zwischen Fettmasse und Wasser unterscheiden, wodurch Patienten mit Wasseransammlungen ebenfalls einen erhöhten BMI aufzeigen [BISCHOFF und BETZ, 2010].

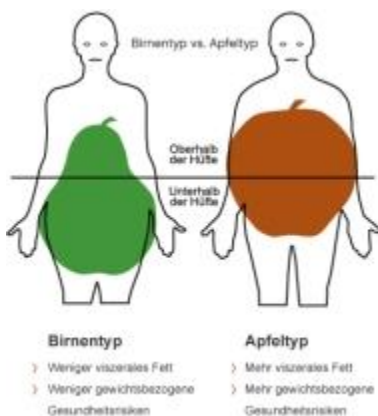
## 2.2 Fettverteilung

Das Fettgewebe wird unterteilt in das subkutane und das viszerale (intraabdominelle) Fettgewebe. Dadurch ergeben sich zwei Fettverteilungsmuster: die gynoide Adipositas und die androide Adipositas [KASPER, 2004; BISCHOFF und BETZ, 2010].

Die gynoide Adipositas wird auch als periphere oder gluteal-femorale Adipositas bezeichnet; sie stellt den sogenannten „Birnen-Typ“ dar. Die Fettanlagerung befindet sich hauptsächlich im Bereich der Oberschenkel und Hüften, wobei das Fett bei dieser

Form subkutan gelagert ist [KASPER, 2004; BISCHOFF und BETZ, 2010]. Diese Form findet sich hauptsächlich bei Frauen.

Die androide Adipositas ist die abdominelle, zentrale oder viszerale Adipositas oder der sogenannte Apfelftyp. Bei diesem, auch als Stamm-Typ bezeichneten Typ, ist das Fett intraabdominell gelagert [KASPER, 2004]. Diese Form tritt vorwiegend bei Männern auf.



**Abbildung 2-1: Fettverteilungsmuster [Abnehmen mit alli friends, letzter Aufruf: 27.4.2011]**

Als Energiespeicher des Körpers dient das subkutan gelegene Fett, wohingegen das intraabdominelle Fettgewebe heutzutage eher als endokrines Organ angesehen wird [BISCHOFF und BETZ, 2010]. Das viszerale Fett weist im Gegensatz zum subkutanen Fettgewebe eine höhere Umsatzrate an Adipozyten auf, wodurch es bei der androgenen Adipositas öfter zu Folgeerkrankungen kommt als bei der gynoiden Form [BIESALSKI und GRIMM, 2004].

## **2.3 Medizinische, psychische und psychosoziale Folgen der Adipositas**

Übergewicht und Adipositas haben aufgrund ihres veränderten Stoffwechsels oder des erhöhten Gewichts häufig Begleiterkrankungen (Komorbiditäten) zur Folge, wobei sich

die negativen Folgen bei Männern stärker ausprägen als bei Frauen und im mittleren Alter stärker ausgeprägt sind als im hohen Alter [KASPER, 2004].

Ein Anstieg der Mortalität ist ab einem BMI von  $27\text{kg/m}^2$  zu beobachten [BISCHOFF und BETZ, 2010].

<b>Kardiovaskuläres System</b>	
Arterielle Hypertonie, linksventrikuläre Hypertrophie	
Kardiovaskuläre Erkrankungen	z.B. Koronare Herzkrankheit, Schlaganfall, Herzinsuffizienz
<b>Metabolische und hormonelle Funktion</b>	
Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels	z.B. Insulinresistenz, gestörte Glukosetoleranz, Diabetes mellitus II
Dyslipidämien	z.B. Hypertriglyceridämie, niedriges HDL-Cholesterin
Hyperurikämie/Gicht	
gestörte Fibrinolyse	
<b>Respiratorisches System</b>	
Pulmonale Komplikationen	z.B. Dyspnoe, restriktive Ventilationsstörungen, Hypoventilations- und Schlafapnoe-Syndrom
<b>Hepatobiliäres System</b>	
Cholecystolithiasis, akute und chronische Cholecystitis, Fettleber, nicht-alkoholische Fettleberhepatitis (NASH)	
<b>Bewegungsapparat</b>	
Degenerative Erkrankungen	z.B. Coxarthrose, Gonarthrose, Wirbelsäulensyndrome
<b>Haut</b>	
Intertrigo	
Hirsutismus, Striae	

<b>Neoplasien</b>	
Karzinome	Frauen: z.B. Endometrium, Zervix, Ovarien, Mamma, Niere, Kolon; Männer: z.B. Prostata, Kolon, Pankreas, Gallenblase, , Leber, Niere, Ösophagus
<b>Sexualfunktion</b>	
Hormonelle Störungen	z.B. Hyperandrogenämie bei Frauen, Polyzystisches Ovar-Syndrom, erniedrigte Testosteron-Spiegel bei Männern, Einschränkung der Fertilität
Erhöhtes Komplikationsrisiko während der Schwangerschaft	z.B. Eklampsie, Gestationsdiabetes
Erhöhtes Komplikationsrisiko vor und nach der Entbindung	z.B. erhöhte Sektiorate, Nachblutungen
<b>Psychosoziale Probleme</b>	
Psychosoziale Konsequenzen mit erhöhter Depressivität und Ängstlichkeit, soziale Diskriminierung, Selbstwertminderung, soziale Isolation	
<b>Verschiedenes</b>	
Erhöhtes Operations- und Narkoserisiko	
Allgemeinbeschwerden	z.B. verstärktes Schwitzen, Gelenkbeschwerden, Belastungsdyspnoe
Einschränkung der Aktivitäten des täglichen Lebens	
Verminderte Lebensqualität	
Erhöhtes Unfallrisiko	

**Tabelle 2-3: Komorbiditäten und Komplikationen bei Übergewicht und Adipositas [KASPER, 2004; DAG, DDG, DGE, DGEM, 2007]**



## 2.4 Behandlungsmöglichkeiten der Adipositas

Konventionelle Maßnahmen dienen der Prävention und der Therapie von Übergewicht, medikamentöse und chirurgische Therapien dienen der Adipositastherapie, sofern die konventionelle Therapie zu keinem Erfolg geführt hat [BISCHOFF und BETZ, 2010].

Welche Maßnahme auch immer angewendet wird, es sollte nach erfolgreicher Durchführung eine langfristige Gewichtskontrolle und eine Gewichtsstabilisierung [BISCHOFF und BETZ, 2010], sowie die Beibehaltung der veränderten Ernährungs- und Bewegungsgewohnheiten sichergestellt werden.

- „Langfristige Senkung des Körpergewichts“
- „Verbesserung adipositas-assoziiierter Risikofaktoren und Krankheiten“
- „Verbesserung des Gesundheitsverhaltens“
- „Reduktion von Arbeitsunfähigkeit und vorzeitiger Pensionierung“
- „Stärkung der Selbstmanagementfähigkeit und Stressverarbeitung“
- „Steigerung der Lebensqualität“

**Tabelle 2-4: Ziele der Adipositastherapie [DAG, DDG, DGE, DGEM, 2007]**

Wichtig für eine erfolgreiche Therapie sind die Motivation und die Kooperation des Patienten. Der Patient muss daher umfassend über alle Möglichkeiten einer Gewichtsreduktion, deren Folgen und deren Komplikationen, v.a. bei chirurgischen Maßnahmen, informiert werden.

Bevor eine Behandlung begonnen wird, ist die Adipositas als Sekundärerkrankung stets auszuschließen [BISCHOFF und BETZ, 2010].

### 2.4.1 Konventionelle Therapie

Die konventionelle Therapie gliedert sich in 3 Therapiemaßnahmen: die Ernährungstherapie, die Bewegungstherapie und die Verhaltenstherapie. Die

Indikationen für eine konventionelle Therapie sind ein BMI von  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$  oder ein BMI von  $25 - 29,9 \text{ kg/m}^2$  mit gleichzeitigem Vorliegen adipositasassoziierter Erkrankungen, wie z.B. Hypertonie, Diabetes mellitus Typ 2. Weitere Indikationen sind bei einem BMI von  $25 - 29,9$  eine viszerale Fettverteilung, Krankheiten, die durch die Adipositas verschlimmert werden können, oder ein hoher psychosozialer Leidensdruck [DAG, DDG, DGE, DGEM, 2007; BISCHOFF und BETZ, 2010].

Zu Beginn der konventionellen Therapie müssen Behandlungsziele gesteckt werden, die realistisch und individuell sind. Das bedeutet u.a. für die betroffene Person, dass das vorrangige Ziel nicht das Streben nach Normalgewicht ist, sondern das Ziel ist das Streben nach einem Körpergewichtsverlust von 5-10% des Ausgangsgewichts. Desweiteren sollte darauf bedacht genommen werden, in der Woche etwa  $0,5 - 1 \text{ kg}$  Körpergewicht zu verlieren, um etwaige gesundheitsgefährdende Risiken auszuschalten [BISCHOFF und BETZ, 2010].

Nur eine negative Energiebilanz kann zur Senkung des Körpergewichts beitragen und kann durch ernährungstherapeutische und bewegungstherapeutische Maßnahmen erreicht werden. Da eine Gewichtsreduktion nur zielführend ist, wenn das erwünschte Körpergewicht auch gehalten wird, ist es auch sinnvoll zusätzlich eine Verhaltenstherapie durchzuführen, um das Ernährungs- und Bewegungsverhalten zu ändern.

#### **2.4.1.1 Ernährungstherapie**

Zu Beginn einer Ernährungstherapie müssen die Patienten ausreichend über die Möglichkeiten und Maßnahmen einer Gewichtsreduktion aufgeklärt werden, damit von Beginn an keine falschen Erwartungen auftreten [BISCHOFF und BETZ, 2010]. Der Patient muss ausreichend über die möglichen Höhen und Tiefen einer Gewichtsreduktion Bescheid wissen, er muss auch darüber aufgeklärt werden, dass bei Einnahme bestimmter Medikamente, z.B. Antidepressiva, eine Gewichtsabnahme eher schwierig (jedoch genauso schaffbar wie bei Personen ohne Medikamente) ist oder bei psychischem „Ungutsein“ eine Gewichtsreduktion auch sehr schwer ansetzen wird.

Wichtig ist ebenfalls die Aufklärung über die Probleme der langfristigen Gewichtsstabilisierung [KASPER, 2004]. Der Patient sollte auch wissen, dass bei einer Gewichtsreduktion und bei der Gewichtsstabilisierung Zielsetzungen sehr wichtig sind, um seinen Fortschritt kontrollieren zu können, jedoch sollten diese Ziele nicht zu hoch angesetzt werden, da Enttäuschungen dann vorprogrammiert sind.

Eine gute Aufklärung über die Gewichtsreduktion selbst, über das angewendete Gewichtsreduktionsprogramm und die Nachsorge zur Erhaltung des Gewichts führt zu einer besseren Langzeit-Compliance [BISCHOFF und BETZ, 2010].

Um eine negative Energiebilanz zu erreichen, gibt es verschiedene Methoden, die in den Leitlinien der Deutschen Adipositasgesellschaft zur Prävention und Therapie der Adipositas aus dem Jahr 2007 dargestellt sind. Die Auswahl einer Stufe zur Senkung des Körpergewichts richtet sich nach der Höhe des Übergewichts, des Risikoprofils und der Motivation des Patienten. Zur Erhaltung der Körpergewichts sollte eine Umstellung auf eine ausgewogene Mischkost wie sie von der Deutschen Gesellschaft für Ernährung empfohlen wird, durchgeführt werden, da diese als einzige langfristig ohne gesundheitlicher Konsequenzen durchführbar ist [DAG, DDG, DGE, DGEM, 2007].

#### **2.4.1.2 Bewegungstherapie**

Erfolgt eine Gewichtsabnahme nur unter der Reduktion der Nahrungsaufnahme, so ist es unvermeidlich, dass das Körpergewicht durch den Verlust von Muskelmasse reduziert wird. Dem Verlust der Muskelmasse kann nur entgegengehalten werden durch körperliche Aktivität [LUDVIK, 2009].

Eine vermehrte körperliche Aktivität trägt zu einer Verminderung des Körpergewichts bei. Es sollten pro Woche 3 – 5 Stunden vermehrt körperliche Aktivitäten durchgeführt werden; das ergibt einen Energieverbrauch von etwa 1000 – 2000 kcal. Auch sollten Alltagsaktivitäten wie Stiegen steigen erhöht werden [DAG, DDG, DGE, DGEM, 2007; BISCHOFF und BETZ, 2010].

Die Bewegungstherapie wird in Ausdauertraining mit 75% der maximalen Herzfrequenz und Krafttraining zur Erhöhung der Muskelmasse gegliedert. Als

Ausdauertraining sollten Sportarten verwendet werden, welche die Gelenke nicht zu sehr beanspruchen und die viele Muskelgruppen aktivieren, wie z.B. Schwimmen, Radfahren, Nordic Walking. Wichtig ist beim Ausdauertraining im aeroben Bereich zu bleiben, um die Fettverbrennung anzukurbeln [DAG, DDG, DGE, DGEM, 2007; BISCHOFF und BETZ, 2010].

### **2.4.1.3 Verhaltenstherapie**

Das Ziel der Verhaltenstherapie ist eine Änderung des Ernährungs- und Bewegungsverhaltens. Viele Verhaltensmuster werden schon in der Kindheit geprägt. Diese Ernährungsmuster müssen erkannt werden und positiv verändert werden, um eine Ernährungsumstellung langfristig erfolgreich zu machen [BISCHOFF und BETZ, 2010]. Hilfreich kann hier ein Tagebuch sein, in dem aufgezeichnet wird, in welchen Situationen zum Essen gegriffen wird.

Weitere Verhaltensmuster werden nicht durch die Erziehung geprägt, sondern entstehen durch die Angehörigkeit der sozialen Schicht, einer bestimmten Kultur oder wirtschaftlichen Problemen.

Mit Hilfe eines Therapeuten soll sich der Patient selbst bewusst werden, welche seiner Ernährungsmuster durch äußere Gegebenheiten beeinflusst werden. Diese sollen ebenfalls positiv geändert werden [BISCHOFF und BETZ, 2010].

- |   |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• „Selbstbeobachtung des Ess-, Trink- und Bewegungsverhaltens, z.B. mit einem Ernährungstagebuch, Bewegungsprotokoll“</li> <li>• „Einübung eines flexibel kontrollierten Essverhaltens“</li> <li>• „Erlernen von Stimuluskontrolltechniken, um Essreize zu reduzieren“</li> <li>• „Einsatz von Verstärkungsmechanismen (z.B. Loben), um das neue Essverhalten zu stabilisieren und Rückfälle zu vermeiden“</li> <li>• „Soziale Unterstützung“</li> <li>• „Rückfallprophylaxe/-management“</li> </ul> |
|---|

**Tabelle 2-5: Wichtigste Elemente einer Verhaltenstherapie**

Bei vielen Einflussfaktoren muss sich der Patient nur dessen bewusst werden, um sie vom Essen abkoppeln zu können, wie z.B. Sonderangebote – „nur weil es billig ist, muss ich es nicht kaufen“.

In einigen Fällen ist es jedoch wichtig Fertigkeiten einzusetzen, z.B. Langeweile-Esser müssen sich eine andere Beschäftigung suchen, um von Essen abgehalten zu werden, wie z.B. Sport treiben, ein Buch lesen.

Auch in der Verhaltenstherapie ist das Setzen von kleinen Zielen wichtig, um die Compliance der Patienten zu erhöhen. Als Beispiel: Nicht „ich werde ab jetzt mehr Bewegung machen“, sondern „ich steigere jeden Tag meine Bewegung um 5 Minuten, bis ich jeden Tag 45 Minuten Bewegung mache“ [BISCHOFF und BETZ, 2010].

#### **2.4.2 Medikamentöse Therapie**

Indiziert ist eine medikamentöse Therapie bei Patienten mit einem  $\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ , bei denen es mit dem Basisprogramm zu keinem (ausreichendem) Erfolg kam. Kein Erfolg ist hier definiert als keine Gewichtsabnahme über 5% in einem Zeitraum von drei bis sechs Monaten oder sogar Wiederzunahme des Körpergewichts in diesem Zeitrahmen. Desweiteren ist eine medikamentöse Therapie bei Patienten mit einem  $\text{BMI} \geq 27 \text{ kg/m}^2$  mit zusätzlichen Risikofaktoren und bei denen ebenfalls die konventionelle Therapie nicht angeschlagen hat, indiziert [DAG, DDG, DGE, DGEM, 2007; BISCHOFF und BETZ, 2010].

Die medikamentöse Therapie kann fortgesetzt werden, wenn es innerhalb des ersten Monats zu einer Gewichtsabnahme von mindestens 2 kg kommt [DAG, DDG, DGE, DGEM, 2007; BISCHOFF und BETZ, 2010].

Das einzige in Österreich zugelassene Medikament im Jahr 2010 ist Xenical (Wirkstoff: Orlistat) [AUSTRIA CODEX].

### Orlistat (Handelsname: Xenical)

Orlistat ist ein gastrointestinaler Lipaseinhibitor. Es hemmt selektiv die gastrischen und pankreatischen Lipasen. Die Nahrungstriglyceride werden dadurch weniger effektiv hydrolysiert. Die Nahrungsfette werden nur zu 30% resorbiert [DAG, DDG, DGE, DGEM, 2007; BISCHOFF und BETZ, 2010]. Dies führt zu einer Fetteinsparung von 200 – 300 kcal pro Tag [LUDVIK, 2009]. Die durchschnittliche Gewichtsabnahme beträgt 2,8kg [DAG, DDG, DGE, DGEM, 2007]. Desweiteren kommt es zu einer signifikanten Senkung der Hyperlipidämie, der Hypertonie und des Blutzuckers [LUDVIK, 2009].

Die meisten Nebenwirkungen sind gastrointestinaler Natur, v.a. bei einer erhöhten Fettaufnahme (> 60g/Tag) (s. Tabelle 2-6) [LUDVIK, 2009].

- Vermehrte Darmperistaltik
- Flatulenz
- Stuhldrang
- vermehrter Stuhlgang
- weicher Stuhlgang
- Meteorismus
- Steatorrhoe
- verminderte Resorption fettlöslicher Vitamine

**Tabelle 2-6: Nebenwirkungen von Orlistat [DAG, DDG, DGE, DGEM, 2007; BISCHOFF und BETZ, 2010; HSU et al., 2010]**

Infolge der verminderten Fettresorption kann es zu einer verminderten Aufnahme fettlöslicher Vitamine kommen, es kann daher eine Supplementation dieser Vitamine erforderlich werden [BISCHOFF und BETZ, 2010].

### 2.4.3 Chirurgische Therapie

Eine chirurgische Therapie ist erst nach Scheitern von konventionellen Therapien indiziert. Die weitere Indikation ist ein BMI von  $> 40 \text{ kg/m}^2$  oder ein BMI  $> 35 \text{ kg/m}^2$  mit gravierenden Risikofaktoren, wie z.B. Diabetes mellitus Typ 2 [DAG, DDG, DGE, DGEM, 2007].

Bei einem chirurgischen Eingriff muss der Nutzen eindeutig höher sein als das Risiko. Der Patient muss ausreichend über die möglichen Komplikationen aufgeklärt sein und muss vollständig motiviert sein [DAG, DDG, DGE, DGEM, 2007].

Welches Verfahren angewendet wird, hängt vom individuellen Risiko, dem BMI und den zusätzlichen Erkrankungen ab [DAG, DDG, DGE, DGEM, 2007].

Bei den chirurgischen Verfahren kann es zu Komplikationen kommen, die zum Teil lebensbedrohlich sein können (s. Tabelle 2-7). Die Komplikationsrate liegt insgesamt jedoch bei unter 1% [KRAMER et al., 2010].

frühe postoperative Komplikationen:	
Nachblutung	0,4–4 %
Anastomoseninsuffizienz	0–4,4 %
Wundinfektion	0–8,7 %
tiefe Venenthrombose	0–1,3 %
Lungenembolie	0–1,1 %
akute Dilatation biliopankreatische Schlinge	0,6 %
Spätkomplikationen:	
Anastomosenstenose	2–16 %
Anastomosenulkus	0,7–5,1 %
Re-OP-Rate	0–13,8 %
Eisenmangel	6–52 %
Vitamin-B <sub>12</sub> -Mangel	3–37 %
unzureichender Gewichtsverlust	5–10 %

**Tabelle 2-7: Komplikationen nach chirurgischen Eingriffen [BUSCH et al., 2009]**

Je nach angewandtem Verfahren beträgt die Effektivität der Gewichtsreduktion zwischen 21 kg und 38 kg innerhalb eines Jahres [DAG, DDG, DGE, DGEM, 2007].

Die chirurgischen Verfahren lassen sich einteilen in restriktive oder kombinierte restriktive-malabsorptive Verfahren. Die Fettabsaugung (Liposuktion) ist kein Verfahren zur Behandlung der Adipositas, da bei diesem Eingriff nur überschüssige Fettdepots entfernt werden, die schnell wieder angelagert werden können. Plastisch-chirurgische Eingriffe wie Entfernung überschüssiger Haut, können nach erfolgreicher Gewichtsreduktion angewendet werden [DAG, DDG, DGE, DGEM, 2007].

#### **2.4.4 Vor- und Nachteile einer Gewichtsreduktion**

Zu den Vorteilen einer Gewichtsreduktion zählt die subjektive Verbesserung der Lebensqualität der adipösen Personen [BISCHOFF und BETZ, 2010]. Eine Verbesserung der Begleiterkrankungen kann schon durch eine Gewichtsabnahme von 5 – 10% herbeigeführt werden [DAG, DDG, DGE, DGEM, 2007; BISCHOFF und BETZ, 2010]. Es kommt u.a. zu einer Senkung der Gesamtmortalität, einer Abnahme der Nüchtern glukose, des Gesamtcholesterins, des Blutdrucks, etc. [DAG, DDG, DGE, DGEM, 2007; BISCHOFF und BETZ, 2010].

Eine Gewichtsreduktion kann jedoch auch mit Gefahren verbunden sein. Bei zu rascher Gewichtsabnahme steigt das Risiko der Bildung von Gallensteinen und es kann auch zu einer Abnahme der Knochendichte kommen. Sie stellt vor allem bei Frauen über 50 Jahren ein Risiko dar - sie kann zu Hüftfrakturen führen [DAG, DDG, DGE, DGEM, 2007; BISCHOFF und BETZ, 2010].

Eine weitere Problematik der raschen Gewichtsabnahme stellt der sogenannte „JoJo-Effekt“ (Weight cycling) dar. Er ist die Folge einer Gewichtsreduktion ohne Ernährungsumstellung, d.h. die betroffene Person nimmt nach Abschluss ihrer „Diät“ wieder bis zum Ausgangsgewicht zu, meist kommt es zu einem vermehrten Gewichtsanstieg. Es konnten jedoch bislang keine gesundheitlichen Nachteile nachgewiesen werden [DAG, DDG, DGE, DGEM, 2007; BISCHOFF und BETZ, 2010]. Durch ständiges weight cycling wird aber offenbar eine Gewichtsabnahme immer schwieriger [KASPER, 2004].



## **2.5 Einflussfaktoren zur Entstehung der Adipositas**

Die Entstehung von Übergewicht und Adipositas ist das Ergebnis einer Kombination aus genetischen (25%) und kulturellen (30%) Einflüssen, Lebensumständen und Umweltsituation (45%) [KAPLAN, 2003; LUDVIK, 2009].

Die Hauptursache in der Entstehung der Adipositas liegt im Ungleichgewicht zwischen Energieaufnahme und Energieverbrauch zu Gunsten der Energieaufnahme [KASPER, 2004].

Für eine erhöhte Energieaufnahme und verminderten Energieverbrauch gibt es zwei Faktoren: exogene Einflussfaktoren und endogene Einflussfaktoren. Zu den exogenen gehören verminderte Bewegung, erhöhte Energie- und Fettaufnahme [BISCHOFF und BETZ, 2010] durch z.B. den Lebensstil oder auch Erkrankungen, wie z.B. Depressionen und deren medikamentöse Behandlung oder aber erhöhte Aufnahme von nicht komplexen Kohlenhydraten. Auch kulturelle, soziale und erzieherische Faktoren spielen eine große Rolle in der Entstehung einer Adipositas.

Zu den endogenen Faktoren zählen Syndrome, wie z.B. das Prader-Willi-Syndrom oder genetische Polymorphismen [BISCHOFF und BETZ, 2010].

### 3 Regulation des Körpergewichts

Die Regulation des Hunger- und Sättigungsgefühls dient dazu, den Organismus ausreichend mit Energie und Nährstoffen zu versorgen, um diesen in seiner Funktion zu erhalten. Sie ist nicht dazu da, die Speicherung von Energie in Form der Fettgewebe zu verhindern [SCHUSDZIARRA und ERDMANN, 2010].

Daraus erklärt sich der Anstieg der Adipositas in der heutigen Zeit. Dies wird untermauert durch die Hypothese des Thrifty Genotype: In der Geschichte der Menschheit waren Nahrungsreserven immer knapp und daher die Überlebenschancen gering. In Folge dessen wurden im Laufe der Evolution Genvarianten bevorzugt, die effizient Fett speichern und konstant aufrechterhalten [HAMANN et al., 2001] konnten. In der modernisierten Zeit, in der die Nahrungsauswahl nahezu unbegrenzt und die körperliche Aktivität immer geringer wurde und wird, wirken sich diese Genvarianten zum Nachteil aus – es kommt zu einer ständigen Einlagerung von Fett und daher zu einem Anstieg der Adipositas [HEDEBRAND et al., 2010].

Das physiologische System, welches zur Regulation des Körpergewichts dient, ist sehr präzise [WOODS et al., 2004]; schon beim kleinsten Defekt in diesem System kann es zur Entstehung von Übergewicht kommen: bei einem durchschnittlich großen, normalgewichtigen Mann, der bei ausgeglichener Energiebilanz etwa 900.000 kcal pro Jahr zu sich nimmt und sein Gewicht damit konstant hält, kommt es bei einer Verschiebung zugunsten der Nahrungsaufnahme von nur 1%, das sind 9000 kcal pro Jahr, zu einer Körperfettzunahme von 1,3 kg [HAMANN et al., 2001].

Das Hungergefühl, welches durch einen Nahrungsmangel und daher abnehmenden Energiespeichern entsteht, ist verantwortlich für die Suche nach Nahrung und einen sparsameren Energieverbrauch [HAMANN et al., 2001]. Ab dem Beginn der Nahrungsaufnahme kommt es zu einem Anstieg des Energieumsatzes und des Sättigungsgefühls [HAMANN et al., 2001], welches sein Maximum nach 30-40

Minuten erreicht hat und bis zu mehreren Stunden anhalten kann [SCHUSDZIARRA und ERDMANN, 2010].

Die Unterbrechung der Nahrungszufuhr dient dazu, dem Verdauungsapparat ausreichend Zeit einzuräumen, damit Absorptions- und Resorptionsprozesse optimal funktionieren können. Bei einer Überbelastung des Verdauungsapparates durch zu große Nahrungsmengen käme es binnen kürzester Zeit zu Maldigestion und Malassimilation und dadurch zu einem Energie- und Substratverlust [SCHUSDZIARRA und ERDMANN, 2010].

Um einen ausgeglichenen Energiestoffwechsel zu gewährleisten, muss ein System verschiedene Anforderungen erfüllen [HAMANN et al., 2001]:

- Die Menge des gespeicherten Körperfettes muss wahrgenommen werden. Diese Information muss anschließend an übergeordnete Zentren, welche sich an anderer Stelle befinden, weitergeleitet werden → Leptin.
- Für den Empfang und die Weiterleitung der Signale aus der Peripherie muss eine zentrale Stelle vorhanden sein → Hypothalamus.
- Es muss Signalmechanismen geben, welche die Nahrungsaufnahme und den Energieverbrauch beeinflussen.

Die Regulation der Nahrungsaufnahme und des Körperfetts ergibt sich daher nicht durch die Wirkung eines einzigen Faktors, sondern aus dem Zusammenspiel vieler Moleküle, ihrer Rezeptoren und ihrer Signaltransduktionswege [HAMANN et al., 2001].

Die Signale der Kurzzeit- und Langzeitregulation werden über den Vagusnerv oder das Blut in die entsprechenden Regulationszentren des Hypothalamus weitergeleitet, zusammengefasst und verarbeitet [SCHUSDZIARRA und ERDMANN, 2010].

Der Hypothalamus wurde bereits vor mehr als 50 Jahren durch cerebrale Läsions- und Stimulationsuntersuchungen als der wichtigste Ort in der Regulation der Nahrungsaufnahme und der Energiehomöostase erkannt. In den letzten Jahren kam man zu der Annahme, dass spezifische Gebiete des Hypothalamus (s. Tabelle 3-1) und darin enthaltene Gruppen bzw. Netzwerke von Neuronen für die Kontrolle der Energiehomöostase verantwortlich sind. Man nimmt an, dass komplexe Interaktionen zwischen Neuronen verschiedener Populationen und Lokalisationen in der Lage sind, Signale von Hormonen und nährstoffbedingte Signale zu erkennen und zu verarbeiten. Diese Annahme beruht auf Experimenten, die zeigten, dass sich auf den Oberflächen bestimmter Neuronen im Hypothalamus Hormonrezeptoren, wie z.B. für Leptin oder Insulin, befinden [ROTHER und BRÜNING, 2007].

- Nucleus arcuatus (ARC)
- Nucleus ventromedialis (VMN) (sog. Sättigungszentrum)
- dorsomedialer Hypothalamus
- lateraler Hypothalamus (LH) (sog. Hungerzentrum)
- Nucleus paraventricularis (PVN)

**Tabelle 3-1: Die an der Regulation der Nahrungsaufnahme beteiligten Areale im Hypothalamus [MEISTER, 2007; ROTHER und BRÜNING, 2007; SCHUSDZIARRA und ERDMANN, 2010; SUZUKI et al., 2010]. Alle diese Bereiche stehen durch neuronale Verbindungen in Kontakt. Sie sind aber auch mit vielen extrahypothalamischen Arealen vernetzt [SCHUSDZIARRA und ERDMANN, 2010].**

Der ARC repräsentiert den primären und wesentlichen Nucleus im Hypothalamus. In ihm treffen die hormonellen, wie z.B. Leptin, Insulin, Adiponektin und Ghrelin, und nährstoffbedingten Signale, wie z.B. Glucose und Fettsäuren, aufeinander, und er vermittelt so die Kontrolle der Nahrungsaufnahme und die Regulation der Energiehomöostase. Im ARC werden diese Signale durch orexigene Neuropeptide wie Agouti-related protein (AgRP) und Neuropeptid Y (NPY), und anorexigene Neuropeptide wie Proopiomelanocortin (POMC) und cocain- und amphetamine-regulated transcript (CART) weiterverarbeitet und führen dann zu einem Hungergefühl oder einem Sättigungsgefühl [LOPASCHUK et al., 2010].

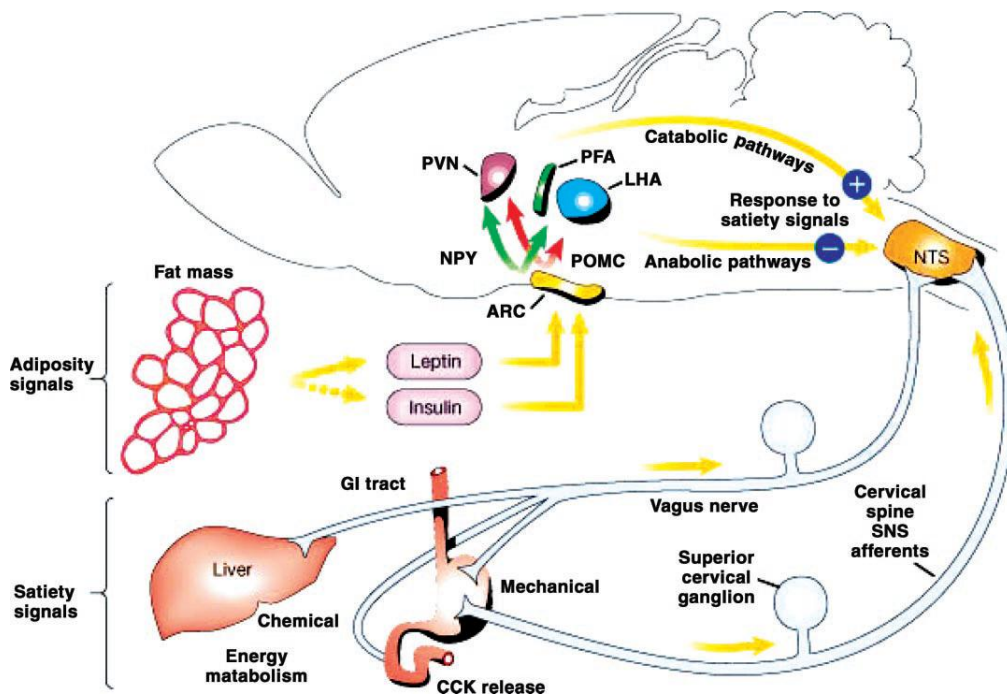
Damit das Hunger- oder das Sättigungsgefühl nicht überhandnimmt, stehen die orexigenen und die anorexigenen Neuropeptide in einer engen Wechselwirkung zueinander [SCHUSDZIARRA und ERDMANN, 2010].

### **3.1 Langzeitregulatoren**

Sättigungssignale, die an der Langzeitregulation beteiligt sind, werden im Fettgewebe bzw. im Pankreas gebildet und werden proportional zur Fettmenge des Körpers synthetisiert. Dadurch fließen Informationen über den Energiestatus des Organismus in die Regulation der Nahrungsaufnahme mit ein [SCHUSDZIARRA und ERDMANN, 2010].

Verliert ein Individuum Gewicht, z.B. durch „Diäten“, so besteht die Tendenz vermehrt Nahrung aufzunehmen um das Körpergewicht zu erhalten. Umgekehrt, überisst sich ein Subjekt und nimmt an Gewicht zu, so besteht die Tendenz weniger zu essen, um ebenfalls das Körpergewicht zu erhalten. Die Körpergewichtserhaltung ist also das Fundament der Körpergewichtsregulation. Als Antwort auf Änderungen im Körperfettgehalt werden Signale gebildet, die mit den Kurzzeitregulatoren zusammenarbeiten [WOODS et al., 2004].

Zu diesen Langzeitregulatoren zählen Leptin und Insulin. Leptin wird direkt proportional zur Menge des Körperfetts sezerniert [WOODS, 2004]. Das gilt in gewissem Maße auch für Insulin, abgesehen vom direkten Einfluss des Blutzuckerspiegels.



**Abbildung 3-1: Einfluss von Leptin und Insulin auf die Nahrungsaufnahme.** Leptin und Insulin werden in Abhängigkeit der Menge des Körperfettes sezerniert und gelangen über die Blut-Hirn-Schranke in den ARC des Hypothalamus. Dort binden sie an die POMC- und NPY-Neurone und aktivieren bzw. hemmen diese. Dadurch beeinflussen sie die Nahrungsaufnahme [WOODS, 2004].

### 3.1.1 Leptin

Leptin ist ein Polypeptidhormon, welches aus 167 Aminosäuren besteht [HOFMANN, 2006]. Leptin ist stark phylogenetisch konserviert. Es wird in den weißen [WOODS und D'ALLESSIO, 2008] Adipozyten synthetisiert und anschließend in das Blutplasma abgegeben [TILL, 1999].

Leptin bewirkt dosisabhängig eine negative Energiebilanz, eine Verringerung des Fettgewebes, eine Körpergewichtsabnahme [HOFMANN, 2006] und es steigert die Thermogenese [LEHNINGER et al., 2001]. Desweiteren stimuliert es das sympathische Nervensystem, führt zu einer Blutdruckerhöhung und steigert die Herzfrequenz [LEHNINGER et al., 2001].

Leptin dient zur Regulation eines ausgeglichenen Stoffwechsels [WOODS und D'ALLESSIO, 2008]. Es wird direkt proportional zum Fettgehalt des Körpers abgegeben [HAVEL, 2001; WOODS et al., 2004; WOODS und D'ALLESSIO, 2008], was zu einer Verminderung der Nahrungsaufnahme führt [GULLICKSEN et al., 2003].

Die Wirkungsdauer von Leptin hält einige Stunden an [HOFMANN, 2006]. Es hat daher eine sog. „Lipostat“-Funktion [TILL, 1999].

Das meiste Leptin stammt aus dem subkutanen Fett; seine Spiegel zeigen daher eher die Menge an subkutanen Fett an als die des Gesamtkörperfetts [WOODS et al., 2004].

• Nahrungsaufnahme	↑
• Nahrungskarenz	↓
• Insulin	↑
• Lipogenese im Fettgewebe	↑
• Lipolyse im Fettgewebe	↓
• Cortisol	↓
• Kälteexposition	↓

**Tabelle 3-2: Faktoren zur Auslösung der Leptinsekretion aus den Adipozyten [HOFMANN, 2006]**

Leptin hat nicht nur seine Wirkung in der Energiehomöostase, sondern hat zusätzliche Wirkungsbereiche: es beeinflusst die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse, das Wachstumshormon, Insulin und die Aktivität des sympathoadrenalen Systems. Desweiteren dürfte es eine Rolle in der Pubertätsinduktion und in der Regulation der Gonadenachse spielen. Weiters greift es in Prozesse der Immunfunktion, Hämatopoese, Zellproliferation und Angiogenese ein [GANTEN und RUCKPAUL, 2006].

Durch Hunger, oder auch Noradrenalin [TILL, 1999], kommt es zu einer erniedrigten Konzentration von mRNA für Leptin in den Fettzellen und von Leptin im Blutplasma [TILL, 1999; HAVEL, 2001]. Durch die Nahrungsaufnahme, oder auch Insulin [TILL, 1999; HAVEL, 2001], Glucose [HAVEL, 2001], Glucocorticoide, TNF- $\alpha$  oder Östrogen, kommt es zum Anstieg der mRNA-Konzentration und der Leptinkonzentration [TILL, 1999]. Catecholamine, Androgene oder PPAR- $\gamma$ -Agonisten hemmen die Leptinsynthese [GANTEN und RUCKPAUL, 2006].

Kommt es zu einer Verminderung der Leptinspiegel, z.B. durch Gewichtsreduktion, so führt dies zu einer erhöhten Leptinsensitivität. Es kommt zu Hungergefühlen, einem

verminderten Grundumsatz und anschließend zu einer Gewichtszunahme [GANTEN und RUCKPAUL, 2006].

Die Information über die Leptinkonzentration im Blut wird an den Hypothalamus weitergeleitet. Damit Leptin an seinen Rezeptor im Hypothalamus binden kann, muss es die Blut-Hirn-Schranke überwinden [HAMANN et al., 2001]. Im Bereich des ARC, des dorsomedialen Hypothalamus, des lateralen Hypothalamus, der Area Praeoptica und des ventromedialen Hypothalamus, wird auf den Oberflächen der AgRP/NPY- und POMC/CART-Neuronen der Leptinrezeptor Ob-Rb [ROTHER und BRÜNING, 2007] exprimiert, welcher das Signal aus der Peripherie und dem ZNS verbindet. Durch diese Informationen kann das ZNS den Energiehaushalt regulieren [HAMANN et al., 2001]. Dabei bewirkt Leptin eine Erhöhung der anorexigenen POMC/CART-Neurone und erhöht dadurch die POMC Expression im ARC, und hemmt die Signale der AgRP/NPY-Neurone und vermindert die NPY mRNA [LOPASCHUK et al., 2010; STEFATER und SEELEY, 2010]. Es besteht daher eine negative feed-back Beziehung zwischen Leptin und NPY [GULLICKSEN et al., 2003].

Im Blutplasma gibt es noch ein Leptinbindungsprotein, welches dem Transport von Leptin dient [HOFMANN, 2006].

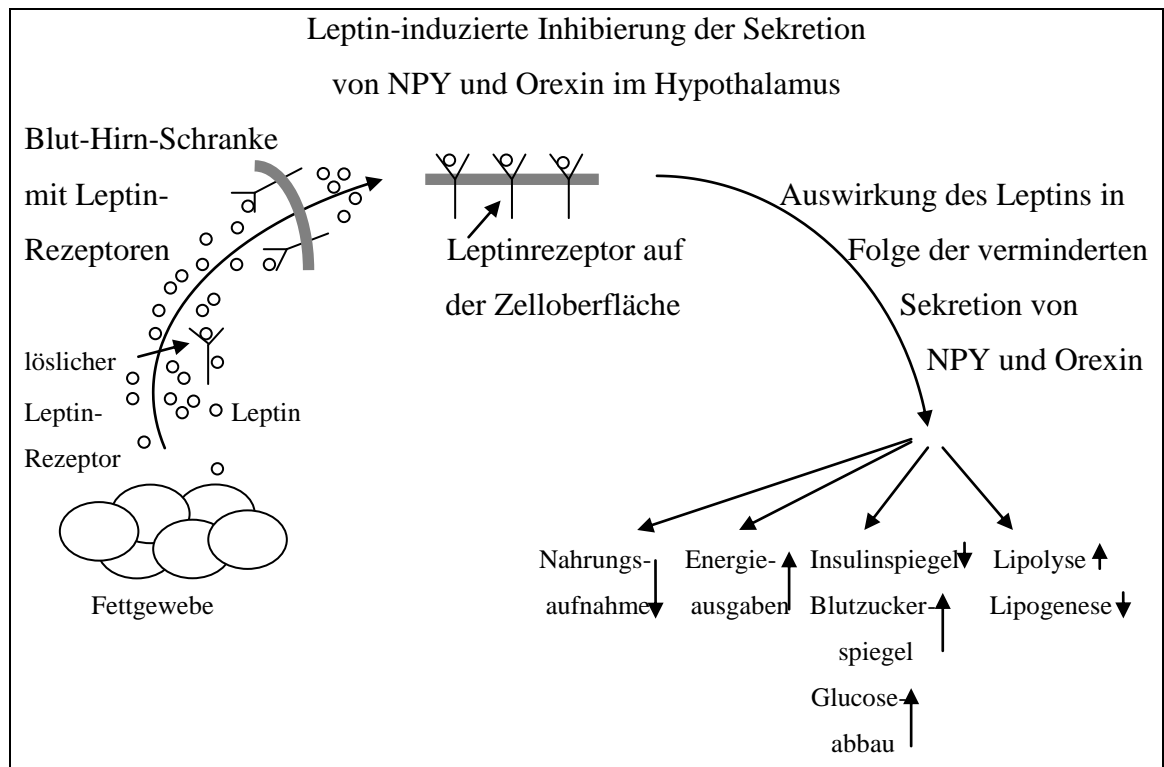
Durch Aktivierung der POMC/CART-Neurone kommt es zur Sekretion von  $\alpha$ -MSH, welches nach proteolytischer Spaltung durch die Prokonvertase 1 aus POMC entsteht. Dieses aktiviert den MC4R, wodurch es zur Hemmung der Nahrungsaufnahme kommt [SLAWIK und BEUSCHLEIN, 2006].

Bei Abwesenheit der MC4R ist die appetitsenkende Wirkung von Leptin vermindert [HAMANN et al., 2001].

Infolge der erniedrigten Sekretion von NPY und Orexin kommt es zu einer durch Anstieg von Leptin im Blutplasma vermittelten erhöhten Fettsäureoxidation und zu einer Reduktion des Fettgewebes (s. Abbildung 3-2) [HOFMANN, 2006].



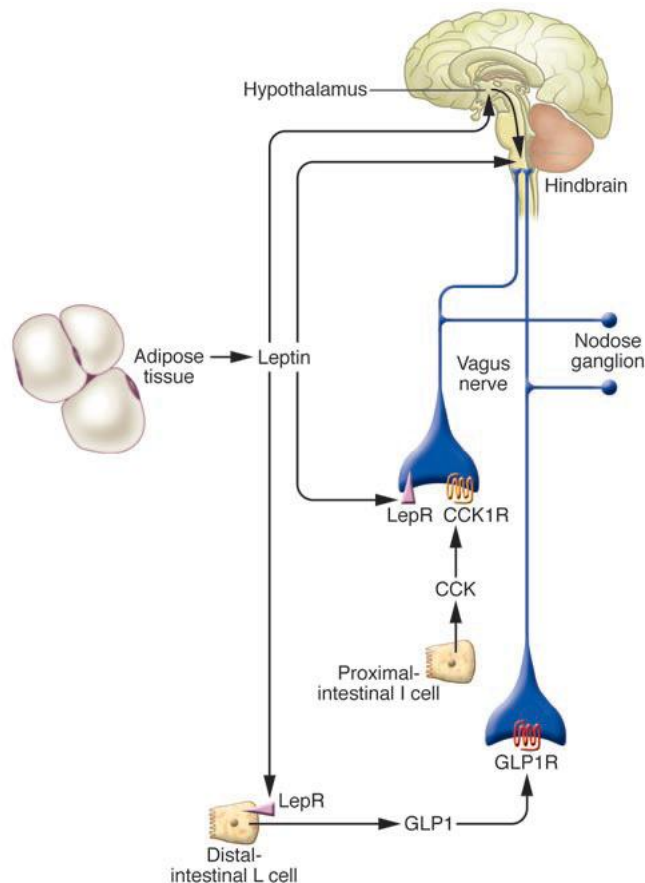
Die Aktivierung von NPY- und Orexin exprimierenden Neuronen und die Steigerung der Nahrungsaufnahme, treten bei erniedrigten Leptinkonzentrationen auf [HAMANN et al., 2001; HOFMANN, 2006]. Dies wird bestätigt durch Versuchsmäuse mit einem absolutem Leptinmangel und NPY-Mangel, die eine weniger ausgeprägte Adipositas entwickeln als Mäuse mit normalem NPY-Spiegel [HAMANN et al., 2001].



**Abbildung 3-2: Einflüsse des Leptins aus dem Fettgewebe auf die Nahrungsaufnahme, sowie den Fett- und Glucosemetabolismus. Leptin bindet im Blut an den löslichen Leptinrezeptor mit dessen Hilfe es die Blut-Hirn-Schranke überwindet. Im Hypothalamus bindet es an seinen Rezeptor und senkt somit die Expression von NPY und Orexin, wodurch Leptin die Nahrungsaufnahme senkt, den Energieumsatz erhöht, und das Fettgewebe vermindert [HOFMANN, 2006].**

Leptin kann die AMPK hemmen und dadurch zu einer Aktivierung der ACC und erhöhten Spiegeln an hypothalamischen Malonyl-CoA führen [KOLA, 2008; LOPASCHUK et al., 2010].

Ebenso beeinflussen Leptin und Insulin die Sensitivität für CCK. Bei Gewichtszunahme wird mehr Insulin und Leptin gebildet, was dazu führt, dass CCK noch effizienter in der Reduktion der Nahrungsaufnahme wirkt [WOODS et al., 2004].



**Abbildung 3-3: Einfluss von Leptin auf die Sekretion von gastrointestinalen Sättigungssignalen. In der Peripherie führt Leptin zu einer verstärkten Sekretion von gastrointestinalen Sättigungssignalen, wie z.B. GLP-1 und durch Erhöhung der vagal-afferenten Empfindlichkeit für die GIT-Peptide, wie z.B. CCK [CUMMINGS und OVERDUIN, 2007].**

Wird Leptin in das Gehirn von Versuchsnagetieren injiziert, kommt es zu einer von der Dosis abhängenden verringerten Aufnahme von Nahrung und zu einem Körpergewichtsverlust [TILL, 1999; ROTHER und BRÜNING, 2007]. Dieser Effekt zeigt sich bei Wildtiertypen - jedoch weniger als bei *ob*-Mäusen [GULLICKSEN et al., 2003].

Durch Tierversuche mit der *ob/ob*-Maus (zwei defekte Allele [LEHNINGER et al., 2001] konnte gezeigt werden, dass eine Mutation im Leptingen (*ob*-Gen) zu einer massiven Adipositas führt [LEHNINGER et al., 2001; HAMANN et al., 2001; GULLICKSEN et al., 2003], wobei sie bis zu dreimal mehr als ihre normalgewichtigen Artgenossen wiegen können [LEHNINGER et al., 2001].

Die Versuchstiere zeigen einen Zustand eines andauernden Hungers:

- die Corticosteron-Spiegel im Serum sind erhöht [LEHNINGER et al., 2001]
- die Thermogenese ist gestört, daher können sie ihre Körperwärme nicht aufrechterhalten [LEHNINGER et al., 2001; GULLICKSEN et al., 2003]
- sie können sich nicht fortpflanzen [LEHNINGER et al., 2001]
- sie können nicht normal wachsen [LEHNINGER et al., 2001]
- sie haben eine stark erhöhte Nahrungsaufnahme [LEHNINGER et al., 2001]
- sie entwickeln eine Adipositas [GULLICKSEN et al., 2003]

Des weiteren zeigen sie Stoffwechselstörungen, die einem Diabetes gleichkommen und sind insulinresistent [LEHNINGER et al., 2001; GULLICKSEN et al., 2003].

Durch den genetischen Defekt im *ob*-Gen kann kein Leptin im Fettgewebe gebildet werden. Werden diesen Versuchstieren jedoch Leptininjektionen verabreicht, so kommt es schnell zu einer Normalisierung des Körpergewichts, der Nahrungsaufnahme [HAMANN et al., 2001], der Thermogenese [LEHNINGER et al., 2001], des Körperfetts und des Seruminsulins [GULLICKSEN et al., 2003].

Bei Mutationen im *db*-Gen (*diabetes*), welches bisher nur bei Mäusen nachgewiesen wurde und welches in der Nähe des Leptinrezeptors gelegen ist, kommt es zu den gleichen Folgen wie bei der Mutation im *ob*-Gen. Die Unterschiede liegen jedoch darin, dass eine Injektion von Leptin zu keiner Normalisierung des Zustandes führt [TILL, 1999] und es zu einer peripheren Insulinsensitivität kommt [GULLICKSEN et al., 2003; LOPASCHUK et al., 2010].

Aber auch im humanen Leptingen wurde diese Mutation bewiesen. Bei zwei pakistanischen Kindern (8-jähriges Mädchen mit 86 kg Körpergewicht und ihr Cousin, 3-jährig mit 29 kg) wurde eine massive Adipositas mit sehr niedrigen Leptinspiegeln beobachtet. Es konnte herausgefunden werden, dass eine Deletion des Leptingens die Ursache des Leptinmangels und der massiven Adipositas war. Durch diese Deletion kommt es zu einem Abbruch der Leptinsynthese. Durch die regelmäßige Gabe von Leptininjektionen kam es zu einer Abnahme des stark erhöhten Körpergewichts und zu einer Normalisierung der aus der starken Adipositas resultierenden metabolischen Störungen [HAMANN et al., 2001; HAVEL, 2001].

Außer der obengenannten sehr seltenen Ausnahmen findet man bei adipösen Lebewesen im Gegensatz zu Normalgewichtigen eine deutlich erhöhte Synthese von Leptin im Fettgewebe und deutlich erhöhte Leptinspiegel im Plasma [HAMANN et al., 2001]. Daher ist anscheinend nicht ein Mangel an Leptin, sondern eine Leptinresistenz ein Parameter zur Entstehung der Adipositas [HAMANN et al., 2001; HAVEL, 2001; LOPASCHUK et al., 2010]. Ist der im Hypothalamus exprimierte Leptinrezeptor nicht funktionstüchtig, so kommt es zu einer massiven Adipositas [HAMANN et al., 2001; HAVEL, 2001]. Diese ist auch durch eine Leptin-Behandlung nicht kontrollierbar [HAVEL, 2001; ROTHER und BRÜNING, 2007].

Desweiteren ist die Leptinkonzentration im Liquor bei adipösen Personen wesentlich niedriger als im Blutplasma [HAMANN et al., 2001]. Dies könnte darauf hindeuten, dass der Leptintransport über die Blut-Hirn-Schranke schon frühzeitig gesättigt ist, was ebenfalls eine Erklärung für Leptinresistenz sein könnte [HAMANN et al., 2001; LOPASCHUK et al., 2010]. Oder es könnten auch Defekte innerhalb der Signalkaskade von Leptin zu massiven Übergewicht führen [ROTH und BRÜNING, 2007; LOPASCHUK et al., 2010].

- Hyperphagie
- Adipositas
- Bevorzugte Speicherung der Energie als Fett
- Erhöhtes Risiko für Diabetes und Insulinresistenz
- Wachstumsretardierung
- Hypothyreodismus
- Erniedrigte Körpertemperatur
- Erniedrigter Energieumsatz
- Verminderte Immunfunktion
- Infertilität
- Erhöhte Glucocorticoidkonzentrationen im Blut
- Vermindertes Knochenwachstum und Magermasse

**Tabelle 3-3: Folgen der Leptindefizienz oder –resistenz [GULLICKSEN et al., 2003]**

Es besteht die Annahme, dass es bei Insulinresistenz und Typ-2-Diabetes auch zu einer Leptinresistenz kommen kann und dass dadurch die Normalisierung des Körpergewichtes trotz hoher Leptinspiegel verhindert wird [HAMANN et al., 2001]. Dies zeigt sich bei Versuchsmäusen bei denen der Leptin-Rezeptor ausgeschaltet wurde. Diese werden adipös und entwickeln einen Diabetes mellitus [ROTHER und BRÜNING, 2007].

Adipositas, die durch eine hohe Fettaufnahme entsteht, führt zu einer signifikanten Abnahme der AMPK-Aktivität in wichtigen Regionen des Hypothalamus, wie den PVN. Dadurch geht die Möglichkeit des intracerebroventrikulären Leptins die Aktivität der AMPK zu senken, verloren. Dies könnte eine Schlüsselkomponente für die Leptinresistenz sein [LOPASCHUK et al., 2010].

Die eingeschränkte Wirkung von Leptin führt zu einer verminderten Wirkung und daher zu einer reduzierten Sättigkeit, wodurch die Nahrungsaufnahme gesteigert wird und in weiterer Folge das Körpergewicht erhöht wird [ROTHER und BRÜNING, 2007].

### 3.1.2 Insulin

Insulin wird in den  $\beta$ -Zellen des Pankreas gebildet [ROTHER und BRÜNING, 2007]. Die Insulinausschüttung ist die Antwort auf den Anstieg der Plasma-Glucose nach der Nahrungsaufnahme [WOODS, 2004; WOODS et al., 2004; ROTHER und BRÜNING, 2007], bzw. die Stimulation der Inkretin-Hormone, wie Gastroinhibitorisches Polypeptid (GIP) und GLP-1 [HAVEL, 2001].

Es zeigt aber auch die Menge der Fettreserven an [LEHNINGER et al., 2001]. Es wird daher wie Leptin proportional zum Gehalt des Körperfetts ausgeschüttet [ROTHER und BRÜNING, 2007; WOODS und D'ALLESSIO, 2008]. Über einen Rezeptor, welcher sättigbar ist [HAVEL, 2001; LOPASCHUK et al., 2010], passiert Insulin die Blut-Hirn-Schranke, da sein Rezeptor auch im Gehirn exprimiert wird, v.a. im ARC [HAVEL, 2001; WOODS et al., 2004; LOPASCHUK et al., 2010]. Der Rezeptor befindet sich auf den NPY/AgRP- und POMC/CART-Neuronen [LOPASCHUK et al., 2010].

Durch die Bindung von Insulin an seinen Rezeptor, den Insulin-Rezeptor (IR), kommt es zur Aufnahme von Glucose ins Fettgewebe und in die Muskulatur, die Gluconeogenese in der Leber wird gehemmt [ROTHER und BRÜNING, 2007].

Ebenso wie Leptin führt Insulin in den POMC/CART-Neuronen zu einer erhöhten Transkription von POMC und hemmt die AgRP/NPY-Neurone [HAVEL, 2001; ROTHER und BRÜNING, 2007].

So wie Leptin kann Insulin die AMPK hemmen, was in einer Aktivierung von ACC und erhöhten hypothalamischen Malonyl-CoA-Spiegel resultiert, wodurch es zu einer Verminderung der Nahrungsaufnahme kommt [LOPASCHUK et al., 2010].

Versuchsmäuse mit einem Mangel an Insulinrezeptorsubstrat 2 (IRS-2) entwickeln eine Adipositas [LOPASCHUK et al., 2010].

Kurzfristig hängt daher die Plasma-Insulin-Konzentration von der Plasma-Glucose-Konzentration ab; langfristig spielt für die Plasma-Insulin-Konzentration auch die periphere Insulinsensitivität eine wichtige Rolle. Kommt es zu einer Abnahme der peripheren Insulinsensitivität, entwickelt sich daraus der Diabetes mellitus Typ 2. Eine verminderte Insulinsensitivität steht in Zusammenhang mit der gesamten

Körperfettmasse und dem Verteilungsmuster des Körperfetts; dem viszeralen Verteilungsmuster kommt hierbei eine Schlüsselrolle zu [ROTHER und BRÜNING, 2007].

Durch verschiedenste Untersuchungen ist die Bedeutung von Insulin als ein zentral wirksames homöostatisches Signal immer mehr in den Mittelpunkt gerückt. Wird Insulin in das cerebrale Ventrikelsystem von Versuchsnagetieren und –primaten eingebracht, so kommt es zu einer dosisabhängigen Hemmung der Nahrungsaufnahme und einem Gewichtsverlust [ROTHER und BRÜNING, 2007; MEISTER, 2007; LOPASCHUK et al., 2010; SUZUKI et al., 2010]. Werden hingegen auf gleichem Wege Insulin-Antikörper verabreicht, so kommt es zu einer Erhöhung der Nahrungsaufnahme. Desweiteren entsteht bei Versuchsmäusen, bei denen neuronenspezifisch der Rezeptor für Insulin ausgeschaltet wurde, eine Adipositas in Begleitung von erhöhten Plasma-Insulin-Konzentrationen und veränderten Blutfetten [ROTHER und BRÜNING, 2007].

Daran ist ein negativer Rückkoppelungsmechanismus zu erkennen - der Anstieg der Insulinkonzentration nach Nahrungsaufnahme über Insulinrezeptoren im Gehirn führt zu einer Hemmung der Nahrungsaufnahme, dadurch wird der steady state der Energiehomöostase reguliert. Es gibt Anzeichen, dass bei adipösen Personen nicht nur eine Insulinresistenz in der Peripherie vorliegt, sondern auch im Hypothalamus. Das bedeutet, dass Insulin keine ausreichende Sättigkeit mehr vermitteln kann [ROTHER und BRÜNING, 2007].

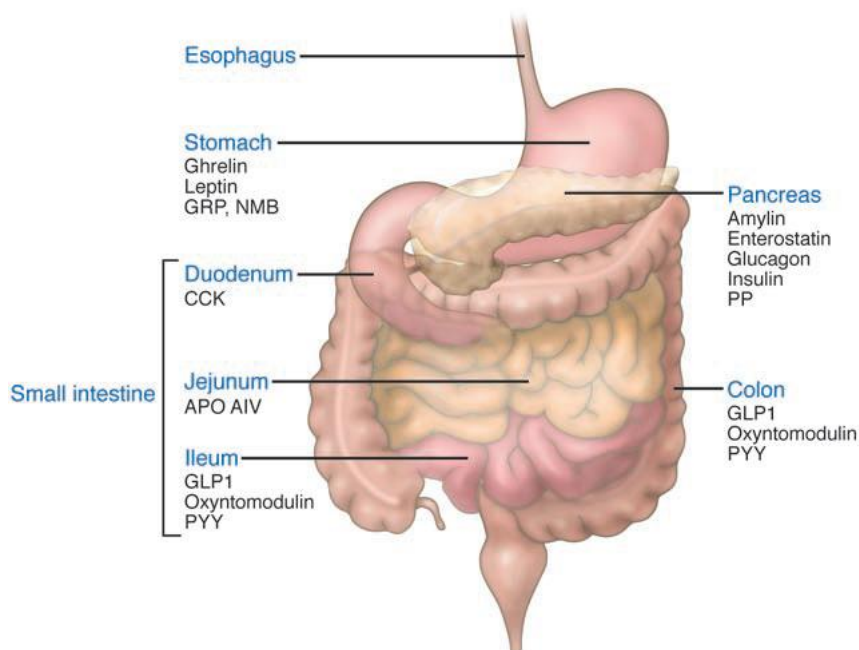
Die pharmakologische Gabe von Insulin direkt in das Gehirn von Versuchsnagern führt ebenso wie bei Leptin zu einer reduzierten Aufnahme von Nahrung und einem Gewichtsverlust [ROTHER und BRÜNING, 2007; WILLIAMS et al., 2011], da dem Körper signalisiert wird, dass viel Fett im Körper ist [WOODS und D'ALLESSIO, 2008]. Umgekehrt führt die Reduktion des Insulin- oder Leptinsignals im Gehirn zu der Information, dass zu wenig Fett im Körper ist. Dadurch kommt es zu einem Anstieg der Nahrungsaufnahme und einer Gewichtszunahme [WOODS und D'ALLESSIO, 2008].

Bei einem erhöhten Insulinsignal wird der Einfluss von Amylin auf die Verminderung der Nahrungsaufnahme verstärkt [WOODS et al., 2004].

### 3.2 Kurzzeitregulatoren

Die meisten Sättigungs- und Hungersignale, die an der Kurzzeitregulation beteiligt sind, entstehen im Magen-Darm-Trakt. Dies hat den Vorteil, dass die Nahrungsaufnahme direkt an die Verdauung und die Resorption angepasst wird [SCHUSDZIARRA und ERDMANN, 2010].

Einige wenn nicht alle der intestinalen Hormone werden auch vom Zentralnervensystem selbst gebildet, wie Cholecystkinin (CCK), Glucagon like peptide-1 (GLP-1), Oxyntomodulin, Apolipoprotein A-IV (apo A-IV), Gastrin-releasing Peptid (GRP), Neuromedin B (NMB), Peptid Tyrosin Tyrosin (PYY) und Ghrelin [STRADER und WOODS, 2005; WOODS und D'ALLESSIO, 2008].



**Abbildung 3-4: Orte der Sekretion der gastrointestinalen Peptide [CUMMINGS und OVERDUIN, 2007].**



Peptid	Syntheseort	Rezeptoren mit Einfluss auf die Nahrungsaufnahme	Wirkungsorte mit Einfluss auf die Nahrungsaufnahme			Einfluss auf die Nahrungsaufnahme
			Hypothalamus	Hinterhirn	Vagusnerv	
CCK	I-Zellen	CCK <sub>1</sub> R	X	X	X	↓
GLP-1	L-Zellen	GLP <sub>1</sub> R	X?	X?	X	↓
Oxyntomodulin	L-Zellen	GLP <sub>1</sub> R	X			↓
PYY <sub>3-36</sub>	L-Zellen	Y <sub>2</sub> R	X		X	↓
Entero- statin	Exokriner Pankreas	F1-ATPase β subunit			X	↓
APO A-IV	Epithel-zellen	Unbekannt	X		X	↓
PP	F Zellen des Pankreas	Y <sub>4</sub> R, Y <sub>5</sub> R		X	X	↓
Amylin	Pankreatische β Zellen	CTRs, RAMPs	X	X		↓
GRP and NMB	Magen- mukosa	GRPR		X	X	↓
Ghrelin	X/A-like Zellen	GHSR-1a	X	X	X	↑

**Tabelle 3-4: Einige gastrointestinale Peptide, deren Syntheseort, deren Rezeptoren mit Einfluss auf die Nahrungsaufnahme, deren Wirkungsort mit Einfluss auf die Nahrungsaufnahme und welchen Einfluss sie auf die Nahrungsaufnahme haben [CUMMINGS und OVERDUIN, 2007]**

Dies führt zu der Annahme, dass ein Peptid die Nahrungsaufnahme gleich beeinflusst wenn es sowohl systemisch als auch zentral verabreicht wird. Diese Annahme bestätigt sich bei CCK, GLP-1, apo A-IV, GRP, NMB und Ghrelin [WOODS und D'ALLESSIO, 2008]. PYY ist eine Ausnahme, da sich die Nahrungsaufnahme bei

systemischer Gabe erniedrigt, bei direkter Gabe in das Gehirn die Nahrungsaufnahme jedoch erhöht wird [STRADER und WOODS, 2005].

Leptin, Insulin und Amylin, welche nicht im Gehirn synthetisiert werden, haben die gleiche Wirkung auf die Nahrungsaufnahme, wenn sie direkt in das Gehirn verabreicht werden; bei Glucagon, welches auch nicht vom Gehirn synthetisiert wird, ist dies nicht der Fall [STRADER und WOODS, 2005; WOODS und D'ALLESSIO, 2008]. Leptin, Insulin und Amylin können die Blut-Hirn-Schranke überwinden. Dies kann durch verschiedene Wege passieren [STRADER und WOODS, 2005]:

- mit Hilfe selektiver Transportsysteme durch kapilläre endotheliale Zellen, wie z.B. für Leptin und Insulin
- durch Interaktionen mit neuronalen Rezeptoren in Bereichen des Gehirns mit einer aufgelockerten oder abwesenden Blut-Hirn-Schranke, wie z.B. für Amylin
- infolge geringer Größe und Lipophilie wird die Barriere in kleinen Mengen durchdringbar

Für sie existieren spezifische Rezeptoren auf Neuronen im Gehirn [STRADER und WOODS, 2005].

Periphere Peptide können orexigen (Erhöhung der Nahrungsaufnahme), wie Ghrelin oder anorexigen (Verminderung der Nahrungsaufnahme), wie Cholecystokinin sein oder sie regulieren die Intervalle zwischen den Mahlzeiten, wie Peptid YY [GIBSON et al., 2010].

Es gibt eine Vielzahl an Sättigungssignalen, jedoch nur ein bisher bekanntes Hungersignal aus dem GIT. Das bestätigt zusätzlich die Annahme, dass die primäre Funktion der Sättigungssignale darin besteht, die Aufnahme von zu vielen Kalorien während einer Mahlzeit zu verhindern, um die Homöostase aufrechterhalten zu können [WOODS et al., 2004; WOODS und D'ALLESSIO, 2008], damit der Körper nicht mit Nährstoffen überschwemmt wird [WOODS, 2004; WOODS et al., 2004]. Der Umstand,

dass bisher nur ein orexigenes Peptid aus dem GIT gefunden wurde, spricht für die Wichtigkeit der Begrenzung der Nahrungsaufnahme [WOODS et al., 2004].

### 3.2.1 Sättigungssignale

- Sättigung bezieht sich auf Prozesse, die die Beendigung einer Mahlzeit durch die Verminderung der aufgenommenen Mahlzeit fördern.
- Sättigung bezieht sich auf postprandiale Ereignisse, welche sich auf den Intervall bis zur nächsten Mahlzeitaufnahme auswirken und dadurch die Mahlzeitenhäufigkeit beeinflussen (welche auch durch angelernte Gewohnheiten beeinflusst wird).
- Sättigung ergibt sich aus einer ganzen Reihe von fein abgestimmten neuronalen und humoralen Signalen, welche aus dem GIT als Antwort auf mechanische und chemische Eigenschaften der aufgenommenen Nahrung, entstehen [CUMMINGS und OVERDUIN, 2007].

Durch die Füllung und Dehnung des Magens und Stimulation der Sekretion diverser enteroendokriner Peptidhormone wird das Gefühl der Sättigung vermittelt [WITTENBURG et al., 2010]. Die Mahlzeitaufnahme wird lange vor Erreichen der Kapazität des Magens gestoppt [STRADER und WOODS, 2005; CUMMINGS und OVERDUIN, 2007].

Verschiedene Kriterien müssen erfüllt sein, damit ein Hormon, Neurotransmitter, etc. als Sättigungssignal in Frage kommt [WOODS, 2004]:

- 1) Beeinflusst das Signal die Größe von Mahlzeiten, so sollte es im Falle einer Blockade der endogenen Aktivität zu einer Erhöhung der Nahrungsaufnahme kommen. Blockiert werden kann der Rezeptor durch die Gabe eines Antagonisten.
- 2) Nach Verabreichung des Sättigungssignals soll es zu einer Reduktion der Nahrungsaufnahme kommen, jedoch nicht durch Krankheit oder Unwohlsein. Das Subjekt, welches das Sättigungssignal erhalten hat, soll sich nach

Beendigung der Mahlzeit so verhalten, wie wenn es normalerweise seine Mahlzeit beendet.

- 3) Die Sekretion eines Sättigungssignals muss durch aufgenommene Nahrung ausgelöst werden.

Sättigungssignale werden von spezialisierten enteroendokrinen Zellen freigesetzt. Diese Zellen sind mit den gastrischen und intestinalen Zellen vermischt. Die Zellen haben fingerähnliche Fortsätze, welche in das Lumen hineinragen. Sie besitzen Chemorezeptoren, die empfindlich für Nährstoffe und andere Bestandteile des Chymus sind. Die verschiedenen enteroendokrinen Zellen sind spezifisch für die Nährstoffe [STRADER und WOODS, 2005].

Es wurden bisher viele verschiedene Typen der enteroendokrinen Zellen identifiziert. Diese sind nach den Signalen der Peptide, die sie synthetisieren und abgeben, benannt [STRADER und WOODS, 2005].

Die abgegebenen Peptide treten in den Blutstrom ein und agieren als Hormone oder sie diffundieren durch die extrazelluläre Flüssigkeit und agieren in einer parakrinen Art und Weise in benachbarten Zellen. Agieren die Peptide als Hormone, so haben sie einen Einfluss auf die Leber, die Gallenblase, das Pankreas und andere Organe. Die parakrinen Einflüsse bedürfen noch intensiver Nachforschungen [STRADER und WOODS, 2005].

Afferente Neuronen innervieren den Darm und einige ihrer Neuritenenden fügen sich in enteroendokrine Zellen ein. Diese Nervenendigungen besitzen Rezeptoren für einen Teil der synthetisierten Peptide [STRADER und WOODS, 2005].

Im klassischen Sättigungsmodell exprimieren lokale sensorische Nerven Rezeptoren für die Sättigungshormone [WOODS und D'ALLESSIO, 2008], z.B. exprimiert der

Vagusnerv Rezeptoren für CCK oder Glucagon [WOODS, 2004]. Die Signale werden über den Vagusnerv zum Gehirnstamm (Nucleus tractus solitarii; NTS) und dann weiter zum Hypothalamus in den ARC geleitet [GIBSON et al., 2010]. Das Gehirn wird dadurch sofort über die Nahrungszusammensetzung informiert, um dementsprechend reagieren zu können; beim Menschen führt das zum Gefühl der Sättigung [WOODS und D'ALLESSIO, 2008]. Oder die Transmitter werden über das Blut in das Hinterhirn transportiert (z.B. Amylin) [WOODS, 2004].

Afferente Fasern am Vagusnerv exprimieren aber auch Mechanorezeptoren, die die Dehnung des Magens registrieren. Sie befinden sich auf Abzweigungen, die die GIT- auskleidende Muskulatur durchdringen. Diese Rezeptoren sind empfindlich auf das Volumen im Magen und im Darm und dem Druck auf das Lumen [STRADER und WOODS, 2005].

Durch die Stimulierung afferenter Neuronen im NTS [WOODS, 2004] und deren Signalweitergabe zum Hypothalamus führen die Sättigungshormone zur Hemmung des Appetits [WITTENBURG et al., 2010].

Die Sättigungssignale bewirken im Hypothalamus die Freisetzung von anorektisch wirksamen (appetitsenkenden) Neurotransmittern [SCHUSDZIARRA und ERDMANN, 2010].

Werden dem Menschen oder Tieren Sättigungspeptide zu Beginn der Mahlzeitenaufnahme verabreicht, so ist die aufgenommene Nahrungsmenge geringer als normalerweise [WOODS und D'ALLESSIO, 2008].

In Versuchen bei denen Versuchstiere eine Magenfistel implantiert haben, konnte gezeigt werden, dass bei geschlossenem Zustand der Fistel die Tiere normale Portionen an Futter zu sich nahmen, während bei geöffnetem Zustand große Mengen an Futter aufgenommen wurden. Es konnte damit gezeigt werden, dass Sättigungssignale im distalen Magen und/oder im kleinen Intestinum sezerniert werden [WOODS, 2004; WOODS et al., 2004].

### **3.2.1.1 Cholecystokinin (CCK)**

CCK ist ein anorexigenes GIT-Peptid [HAMANN et al., 2001; WOODS et al., 2004] und ein Neurotransmitter [SCHUSDZIARRA und ERDMANN, 2010]. Es ist ein wichtiges Sättigungshormon und hat Einfluss auf die Gallenblasenmotilität, die Pankreasenzymsekretion (wie Amylase, Peptidase und Lipase) [DELZENNE et al., 2010], die Dünndarmmotilität [MORAN und KINZIG, 2004; WOODS und D'ALLESSIO, 2008; WITTENBURG et al., 2010], die Magensäuresekretion [WOODS und D'ALLESSIO, 2008] und die Magenentleerung [MORAN und KINZIG, 2004; STRADER und WOODS, 2005; DELZENNE et al., 2010].

Es wird als Antwort auf Nahrungsfette und -proteine im Lumen [MORAN und KINZIG, 2004; WOODS, 2004; CUMMINGS und OVERDUIN, 2007] aus den I-Zellen des Duodenums und Jejunum [MORAN und KINZIG, 2004; CUMMINGS und OVERDUIN, 2007] abgegeben [STRADER und WOODS, 2005; WOODS und D'ALLESSIO, 2008; DELZENNE et al., 2010]. Studien mit aufblasbaren Magenballons haben gezeigt, dass die Magendehnung alleine ausreicht, um die CCK-Sekretion anzuregen [DELZENNE et al., 2010]. Es wird auch im Gehirn und im enterischen Nervensystem synthetisiert [MORAN und KINZIG, 2004; CUMMINGS und OVERDUIN, 2007; DELZENNE et al., 2010].

Da CCK die Magenentleerung hemmt, kann die daraus folgende Stimulierung der Mechanorezeptoren zur Appetitzügelung beitragen [WITTENBURG et al., 2010].

Weitere Funktionen von CCK sind Einfluss auf Angstgefühle, Sexualverhalten, Lernen und Gedächtnis, spontane Aktivitäten und Schmerz [MORAN und KINZIG, 2004].

Es werden 3 verschiedene Formen des CCK im GIT synthetisiert, wobei das CCK-8 und das CCK-33 am wichtigsten im Hinblick auf die Regulation der Nahrungsaufnahme sind [DELZENNE et al., 2010]. Im Gehirn wird vorwiegend das CCK-8 synthetisiert [STRADER und WOODS, 2005].

Für CCK gibt es zwei verschiedene Rezeptoren: der CCK-1-Rezeptor und der CCK-2-Rezeptor. Der CCK-1-Rezeptor oder CCK-A-Rezeptor („alimentary“) ist vorwiegend im GIT lokalisiert, der CCK-2-Rezeptor oder CCK-B-Rezeptor („brain“) wird vorwiegend im Gehirn exprimiert [STRADER und WOODS, 2005].

Es ist ein sehr kurzlebiges Signal (1-2 Minuten) [WOODS, 2004]. Die wiederholte oder chronische Gabe von CCK hat keinen Einfluss auf das Körpergewicht, da die Kurzzeitregulation der gesamten Energiehomöostase nachgeordnet [WOODS und D'ALLESSIO, 2008].

Eine verminderte Sekretion von CCK kann zur Entstehung von Übergewicht beitragen. Bei Versuchstieren, deren Fettsucht genetisch bedingt ist, ist die CCK-Konzentration im ZNS niedriger als bei normalgewichtigen Versuchstieren [TILL, 1999].

Periphere Injektion von CCK, gleich vor dem Beginn einer Mahlzeit, führt zu einer dosisabhängigen Verminderung der Nahrungsaufnahme, ohne sich auf die Flüssigkeitsaufnahme auszuwirken oder Unwohlsein auszulösen [CUMMINGS und OVERDUIN, 2007]. Verabreicht man Menschen oder Tieren einen Antagonisten des CCK-1 Rezeptors vor Beginn der Nahrungsaufnahme, so kommt es zu deren Erhöhung [WOODS und D'ALLESSIO, 2008].

Daher wird angenommen, dass die durch CCK-induzierte Sättigung hauptsächlich durch Stimulierung von CCK-1-Rezeptoren auf sensorischen Fasern am Vagusnerv vermittelt wird [MORAN und KINZIG, 2004; WOODS, 2004; WOODS und D'ALLESSIO, 2008]. Der Vagusnerv leitet anschließend diese Information in das Hinterhirn weiter [WOODS, 2004; WOODS und D'ALLESSIO, 2008]. Dort löst es lokale Reflexe aus, welche in das Vorderhirn weitergeleitet werden [WOODS, 2004].

Verabreicht man CCK zu jeder Mahlzeit, wird zwar die Mahlzeitenmenge verringert, es erhöht sich jedoch die Mahlzeitenfrequenz [MORAN und KINZIG, 2004; STRADER und WOODS, 2005].

Da CCK mit den Langzeitregulatoren Leptin und Insulin interagiert, kann die anorektische Wirkung von CCK durch Verabreichung gleichzeitig mit Leptin erhöht werden. Auch die Gabe von niedrigen Dosen Insulin direkt in das Gehirn erhöht den Sättigungseffekt von CCK. Dies hat zur Folge, dass bei einer Körpergewichtsabnahme die Leptin- und Insulinsignale im Gehirn vermindert werden (in Folge verminderter Freisetzung durch verringertes Körperfett), wodurch die Antwort von CCK schwächer als normal ist und es aufgrund dessen zu einer vermehrten Nahrungsaufnahme kommt. Bei einer Körpergewichtszunahme kommt es zum gegenteiligen Effekt [STRADER und WOODS, 2005].

Bei einer Blockade des CCK-1 Rezeptors kommt es zu postprandialen Antworten anderer Hormone des Gastrointestinaltrakts: der Anstieg von PYY und die Ausschüttung von Ghrelin vermindern sich [WOODS und D'ALLESSIO, 2008].

Im CCK-1 Rezeptor Gen wurden bisher zwei single nucleotide polymorphisms (SNP's) gefunden, die mit einem erhöhten Körperfett einhergehen. Die Mechanismen sind bisher aber noch ungeklärt [WOODS und D'ALLESSIO, 2008].

### **3.2.1.2 *Peptid Tyrosin Tyrosin (PYY<sub>3-36</sub>)***

PYY<sub>3-36</sub> besteht aus 34 Aminosäuren [KARRA und BATTERHAM, 2010] und gehört zur Familie der NPY-Peptide [ROTHER und BRÜNING, 2007], zu denen auch das pankreatische Polypeptid und das Neuropeptid Y zählen [STRADER und WOODS, 2005; WOODS und D'ALLESSIO, 2008; DELZENNE et al., 2010; KARRA und BATTERHAM, 2010].

Ebenso wie GLP-1 und OXM [STANLEY et al., 2004] wird PYY aus den enteroendokrinen L-Zellen des Ileums und Kolons biphasisch freigesetzt: zuerst erfolgt die Freisetzung durch neurohumorale Signale aus dem proximalen Dünndarm, später durch den Kontakt mit Nährstoffen, v.a. mit Fetten, aber auch Kohlenhydraten [STRADER und WOODS, 2005; SUZUKI et al., 2010; WITTENBURG et al., 2010].

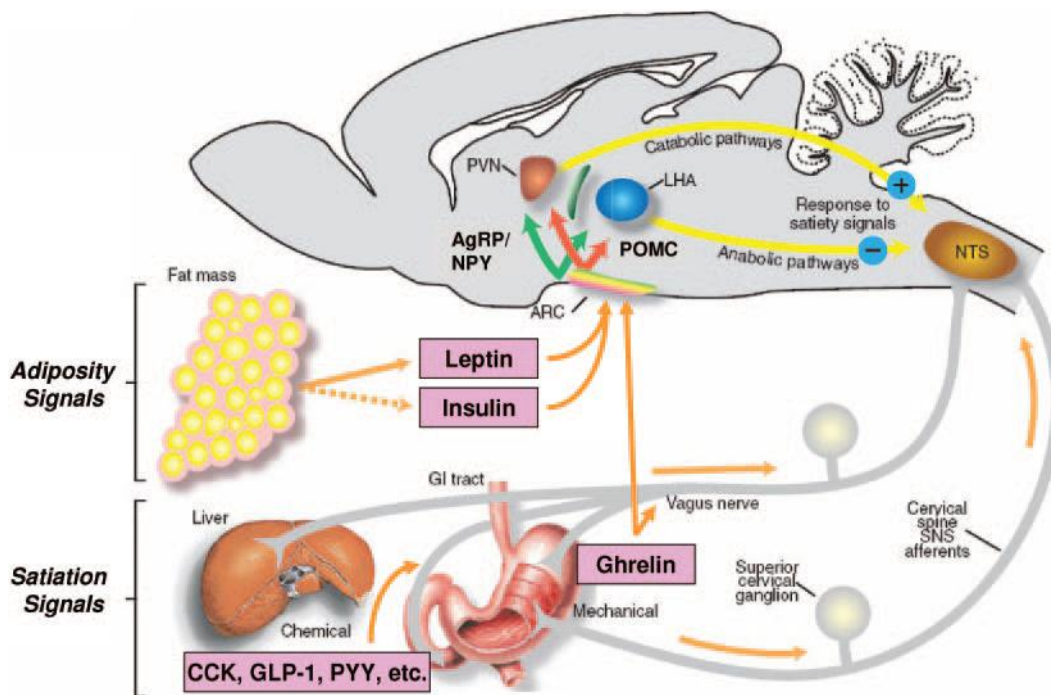
PYY hemmt die Magenentleerung und verzögert die Motilität des MDT und dessen Sekretion. Es wird daher, so wie auch GLP-1, als ein wesentlicher Botenstoff der sog.



„Ileumbremse“ (engl. „ileal brake“) angesehen [STRADER und WOODS, 2005; WITTENBURG et al., 2010]. Die „Ileumbremse“ ist ein Regelkreis, der den Nährstofftransport durch den gesamten GIT reguliert [WOODS und D’ALLESSIO, 2008].

Die PYY-Rezeptoren gehören zur Familie der NPY-Rezeptoren. Zu dieser Rezeptorenfamilie gehören Y1, Y2, Y4, Y5 und Y6 [KARRA und BATTERHAM, 2010; LOPASCHUK et al., 2010; SUZUKI et al., 2010]. Die meiste Affinität hat PYY zum Y2-Rezeptor [STANLEY et al., 2004; DELZENNE et al., 2010; KARRA und BATTERHAM, 2010] und zum Y5-Rezeptor [STANLEY et al., 2004] und reduziert durch sie die Nahrungsaufnahme [WOODS und D’ALLESSIO, 2008; SUZUKI et al., 2010].

Es gibt Beweise, dass PYY durch die Bindung an den Y2R im ARC die Nahrungsaufnahme beeinflusst, da es ungehindert die Blut-Hirn-Schranke überwindet und systemisch verabreichtes PYY keine Reduktion der Nahrungsaufnahme in Versuchsmäusen mit einem Y2R-Defizit hervorruft [STRADER und WOODS, 2005; WOODS und D’ALLESSIO, 2008].



**Abbildung 3-5: Wege von CCK, GLP-1, PYY, Ghrelin, Leptin und Insulin an ihre Wirkungsorte.** CCK, GLP-1 und PYY gelangen über den Vagusnerv in den Hypothalamus. Dort binden sie an ihre jeweiligen Rezeptoren und beeinflussen so die Nahrungsaufnahme. Ghrelin hingegen gelangt entweder auf dem Blutweg durch die Blut-Hirn-Schranke in den ARC oder gelangt ebenfalls über den Vagusnerv zum Hypothalamus. Leptin und Insulin werden in Proportion zur Fettmasse synthetisiert und gelangen über den Blutweg und die Blut-Hirn-Schranke in den ARC, wo sie an Neuronen, welche POMC und AgRP synthetisieren, an ihre Rezeptoren binden und so die Nahrungsaufnahme beeinflussen [WOODS und D'ALLESSIO, 2008].

PYY scheint verschiedene Einflüsse auf die Nahrungsaufnahme, in Abhängigkeit der Stelle der Verabreichung, zu haben [GIBSON et al., 2010]. Bei Versuchen an Mäusen konnte herausgefunden werden, dass PYY<sub>3-36</sub>, peripher verabreicht, zu einer erniedrigten Nahrungsaufnahme und leichtem Körpergewichtsverlust führt [ROTHER und BRÜNING, 2007; KARRA und BATTERHAM, 2010; SUZUKI et al., 2010]. Ein Anstieg der PYY-Werte im Plasma nach Sekretion aus dem Ileum ist mit einem moderaten Körpergewichtsverlust assoziiert [ROTHER und BRÜNING, 2007]. Bei direkter Verabreichung von PYY in cerebrale Ventrikel kommt es jedoch zu einer starken Zunahme der Nahrungsaufnahme bei Versuchsnagern [STANLEY et al., 2004; STRADER und WOODS, 2005].

In Studien beim Menschen konnte gezeigt werden, dass PYY-Signale die Nahrungsaufnahme reduzieren und dass bei Adipösen Abnormalitäten in diesem System auftreten [WOODS und D'ALLESSIO, 2008].

Die Sekretion von PYY ist proportional dem Energiegehalt der Mahlzeiten, größere Mahlzeiten lösen eine stärkere Antwort aus [WOODS und D'ALLESSIO, 2008]. PYY-Konzentrationen sind bei adipösen Personen in der Nüchternphase und nach der Nahrungsaufnahme niedriger als bei normalgewichtigen Personen. Ebenso konnte bei adipösen Personen ein abgeschwächter Anstieg von PYY nach einer Mahlzeit beobachtet werden [WOODS und D'ALLESSIO, 2008; SUZUKI et al., 2010]. Dies führt zu der Annahme, dass PYY eventuell eine Rolle in der Langzeitregulation spielt. Weitere Punkte, die diese Annahme untermauern, sind: in einigen Studien auftretende negative Assoziationen zwischen PYY-Konzentrationen und Adipositasmarkern; in einigen Studien die gefundene Regulation des Energieumsatzes. Gou et al. fanden eine negative Korrelation zwischen zirkulierenden PYY-Spiegeln und 15h Ruheumsatz bzw. 24h respiratorischem Quotienten. Weiters untermauert dies eine positive Korrelation zwischen postprandialen PYY Konzentrationen und subjektiver Sättigkeit [KARRA und BATTERHAM, 2010].

In einer Kohortenstudie mit Männern mit einem breiten Spektrum an BMI-Werten konnte gezeigt werden, dass ein allgemeiner Polymorphismus im Gen des Y2R mit einer verminderten Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer Adipositas assoziiert ist. Zusätzlich wurde ein Polymorphismus im PYY-Allel gefunden, welches mit erhöhtem Körpergewicht genetisch verlinkt ist. Diese genetische Abart hat auch eine verminderte Affinität, an seinen Rezeptor zu binden und hat einen schwach anorektischen Effekt bei Versuchsmäusen [WOODS und D'ALLESSIO, 2008].

### **3.2.1.3 POMC/CART**

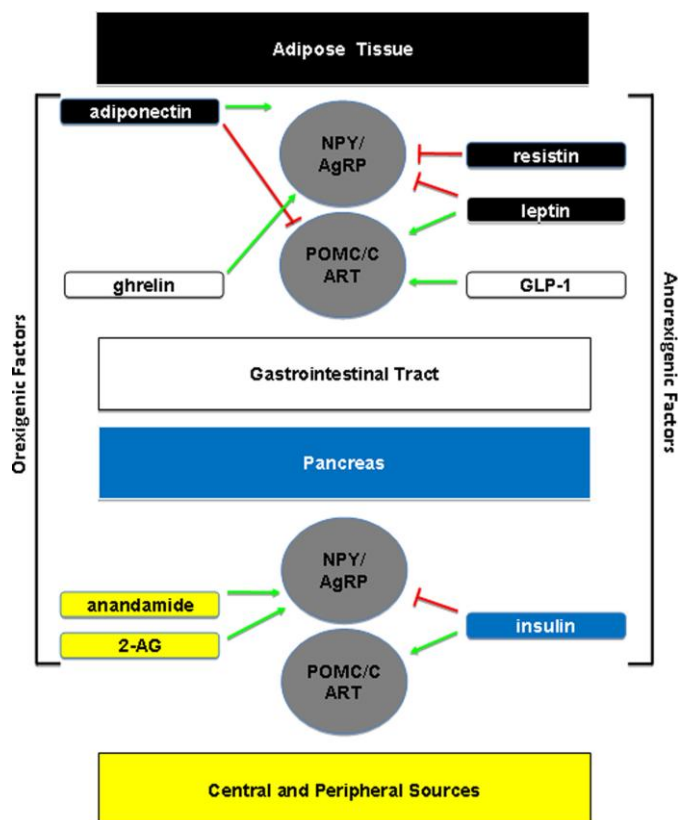
POMC (Proopiomelanocortin) und CART (Cocaine and Amphetamine-Regulated Transcript) sind anorexigene Neurotransmitter [HAMANN et al., 2001].

POMC ist der Ausgangsstoff der Melanocortin-Familie, zu welcher das Adrenocorticotropin (ACTH) und das  $\alpha$ -,  $\beta$ -, und  $\gamma$ -Melanotropin (MSH) gehören [LOPASCHUK et al., 2010].

Die Expression von hypothalamischer POMC mRNA und CART mRNA wird durch den Nährstoffstatus reguliert; während der Nüchternphase sind die Spiegel niedrig, nach der Nahrungsaufnahme steigen diese an. Die CART-Expression steigt vor allem durch hochkalorische und fettreiche Nahrung an [LOPASCHUK et al., 2010].

Die POMC/CART-exprimierenden Neuronenpopulationen finden sich im Bereich des ARC [ROTHER und BRÜNING, 2007]. Die Aktivierung dieser Neuronenpopulation führt zu einer negativen Energiebilanz, erhöhtem Energieumsatz und erniedrigter Nahrungsaufnahme [LOPASCHUK et al., 2010]. Sie befinden sich in direkter Nachbarschaft zu den AgRP/NPY-Neuronen [ROTHER und BRÜNING, 2007].

Die POMC/CART-Neuronen tragen Rezeptoren für Leptin, Insulin und andere Sättigungsfaktoren auf ihren Oberflächen [ROTHER und BRÜNING, 2007].



**Abbildung 3-6: Darstellung der Faktoren, welche die hypothalamischen NPY/AgRP- und POMC/CART-Neuronen beeinflussen.** Schwarz: Signale aus dem Fettgewebe; Weiß: Signale aus dem GIT; Blau: Signale aus dem Pankreas; Gelb: andere periphere und zentrale Signale; **Orexigene Signale** befinden sich auf der linken Seite, **anorexigenen Signale** auf der rechten Seite. Die grünen Pfeile deuten auf stimulatorische Wirkungen, die roten Zeichen deuten auf hemmende Wirkungen hin [LOPASCHUK et al., 2010].

Aus dem aktivierten [SCHUSDZIARRA und ERDMANN, 2010] POMC entsteht durch Spaltung das anorexigene  $\alpha$ -MSH und ACTH [ROTHER und BRÜNING, 2007].

Axone der POMC/CART-Neurone münden in Kerngebiete des Hypothalamus, wie den Nucleus paraventricularis, die Area perifornica und den lateralen Hypothalamus. Dort treten sie in Kontakt mit Neuronen zweiter Ordnung. Diese exprimieren den MC4R.  $\alpha$ -MSH aktiviert diesen und wirkt dadurch appetithemmend [ROTHER und BRÜNING, 2007].

In mehreren Experimenten konnte die Funktion dieses Neuronentyps gezeigt werden [ROTHER und BRÜNING, 2007]. Bei gezielter Zerstörung von POMC/CART-

Neuronen in Versuchsmäusen kommt es zur Erhöhung der Nahrungsaufnahme und einer Körpergewichtszunahme [ROTHER und BRÜNING, 2007; LOPASCHUK et al., 2010], einer erniedrigten metabolischen Rate und erhöhter Fett- und Magermasse [LOPASCHUK et al., 2010].

Im POMC-Gen konnten Defekte nachgewiesen werden, welche mit einer gestörten Biosynthese von ACTH und  $\alpha$ -MSH einhergehen. Die daraus resultierenden klinischen Bilder sind Nebennierenrindeninsuffizienz, eine im frühen Kindheitsalter entstehende Adipositas und rote Haare [HAMANN et al., 2001; ROTHER und BRÜNING, 2007; CORANDER und COLL, 2011).

Die intracerebroventrikuläre Infusion von CART hemmt die Nahrungsaufnahme und die Fettspeicherung, aber es begünstigt die Fettoxidation in normalgewichtigen und übergewichtigen Versuchstieren [LOPASCHUK et al., 2010]. Wird CART direkt in den PVN oder den ARC von nüchternen Versuchsratten injiziert, kommt es zu einem Anstieg der Nahrungsaufnahme innerhalb von 1-4 Stunden. Es ergibt sich daraus die Annahme, dass CART unterschiedliche Wirkungen auf die Nahrungsaufnahme, abhängig vom Injektionsgebiet, hat [SUZUKI et al., 2010].

Bei der menschlichen Adipositas konnten Polymorphismen oder Veränderung im CART Gen nachgewiesen werden [LOPASCHUK et al., 2010].

#### **3.2.1.4 $\alpha$ -Melanozytenstimulierendes Hormon ( $\alpha$ -MSH)**

$\alpha$ -MSH ist genauso wie das ACTH (adrenocorticotropes Hormon) ein Produkt des Pro-Opiomelanocortin- (POMC-) Gens [HAMANN et al., 2001]. Es besteht aus 13 Aminosäuren [HOFMANN, 2006].

$\alpha$ -MSH ist das wichtigste Melanocortin in der Regulation der Energiehomöostase, da es der wichtigste endogene Ligand bzw. Agonist des Melanocortin-4-Rezeptor (MC4R) ist [LOPASCHUK et al., 2010; CORANDER und COLL, 2011].

Durch die Bindung von Leptin an seinen Rezeptor im Hypothalamus, der auf den POMC-Neuronen liegt, kommt es zur proteolytischen Spaltung von POMC durch das Enzym Prokonvertase 1 zu  $\alpha$ -MSH [SLAWIK und BEUSCHLEIN, 2006].

### **3.2.1.5 Melanocortin-4-Rezeptor (MC4R)**

Der MC4R ist im Gehirn lokalisiert. Sein Antagonist ist das Agouti-related protein (AgRP), ein Hungersignal. Der Agonist ist das  $\alpha$ -MSH [HAMANN et al., 2001].

Abgesehen von seinem Einfluss in der Energiehomöostase wird über den MC4R auch die sexuelle Funktion, insbesondere die erektile Funktion, beeinflusst [LOGAN und PEPPER, 2010].

Die Stimulation von MC4R im PVN in Folge der Leptinbindung an POMC-Neurone führt zu einer verminderten AMPK-Aktivität [LOPASCHUK et al., 2010].

Die zentrale Verabreichung eines selektiven Agonisten für MC4R vermindert die Nahrungsaufnahme. Im Gegensatz dazu führt die Gabe eines selektiven Antagonisten zu einer erhöhten Nahrungsaufnahme [LOPASCHUK et al., 2010].

Im Tierversuch konnte festgestellt werden, dass sich bei MC4R-knockout Mäusen im Laufe des Lebens eine Adipositas mit vermehrter Nahrungsaufnahme und auch ein Typ-2-Diabetes entwickelte [HAMANN et al., 2001; GULLICKSEN et al., 2003; ROSSI et al., 2011; WILLIAMS et al., 2011].

Pharmakologische Blockade oder genetische Inaktivierung des MC4R in Labortieren oder Menschen führt zu Hyperphagie, reduziertem Energieumsatz, Adipositas und Insulinresistenz [HEISLER et al., 2003].

Defekte im MC4R, die zu einer Adipositas führen, können erniedrigte oder abwesende Ligandenbindung, erniedrigte Rezeptorexpression an der Zelloberfläche aufgrund

intrazellulärer Rezeptorretention, fehlerhafte Proteinfaltung (dadurch wird kein Rezeptor aus dem Endoplasmatischen Retikulum transloziert) und eine Verminderung der Signaltransduktion sein. Von diesen Defekten tritt die intrazelluläre Rezeptorretention in den ernstesten Fällen von Adipositas auf [LOGAN und PEPPER, 2010].

Der häufigste Defekt bei den MC4R-Mutationen ist die Reduktion der Aktivität des Rezeptors [LOGAN und PEPPER, 2010].

Individuen, welche eine Mutation des MC4R haben, haben einen funktionierenden Energieumsatz, ihre Adipositas entsteht durch Hyperphagie [LOGAN und PEPPER, 2010; ROSSI et al., 2011; WILLIAMS et al., 2011]. Dieser Phänotyp ist charakterisiert durch eine erhöhte Fettmasse, Längenwachstum, Magermasse, Knochenmineraliendichte, Hyperphagie in früherer Kindheit, beträchtliche Hyperinsulinämie und möglicherweise ein binge-eating disorder. Diese Subjekte zeigen auch eine erhöhte Prävalenz für das metabolische Syndrom [LOGAN und PEPPER, 2010].

Bei etwa 6% der Menschen sind Mutationen am MC4R schuld an einer in der Kindheit entstehenden extremen Adipositas [SUZUKI et al., 2010]. Bis zum Jahr 2008 konnten 100 Mutationen im MC4R Gen beschrieben werden [LOGAN und PEPPER, 2010], davon gehen etwa 70 Mutationen mit einer Adipositas einher [SUZUKI et al., 2010]. Mutationen des MC4R sind die bis heute häufigsten monogenen Ursachen der menschlichen Adipositas [WILLIAMS et al., 2011].

### **3.2.1.6 Pankreatisches Polypeptid (PP)**

PP besteht aus 36 Aminosäuren [STANLEY et al., 2004; KARRA und BATTERHAM, 2010]. Es wird von den Langerhans'schen Inselzellen im Pankreas abgegeben [SUZUKI et al., 2010; KARRA und BATTERHAM, 2010].



PP beeinflusst die Gallenbildung und die exokrine pankreatische Funktion, die Magensäuresekretion und die GIT-Motilität [CUMMINGS und OVERDUIN, 2007; KARRA und BATTERHAM, 2010].

PP wird nicht nur durch die Nahrungsaufnahme stimuliert, sondern auch durch andere Faktoren, wie Stimulation durch Adrenalin aufgrund einer Hypoglykämie oder durch körperliche Aktivität, Ghrelin, Motilin, Sekretin, Magensäure, CCK, Insulin-like growth factor-1, Bombesin, Calcitonin gene-related Peptid und erniedrigtes GLP-1 [STANLEY et al., 2004; KARRA und BATTERHAM, 2010].

Es dürfte die Nahrungsaufnahme durch den Y4R und den Y5R [STANLEY et al., 2004; CUMMINGS und OVERDUIN, 2007] im Gehirnstamm und im Hypothalamus reduzieren [SUZUKI et al., 2010]. Es passiert jedoch nicht so leicht die Blut-Hirn-Schranke; bei Versuchstieren führen erhöhte Plasma-Werte von PP als Folge der Nahrungsaufnahme oder einer Infusion nicht zu einer Erhöhung der PP-Werte in der Cerebrospinalflüssigkeit. Es gelangt durch Regionen mit einer labilen Blut-Hirn-Schranke, wie die Area postrema, ins Gehirn [STANLEY et al., 2004].

Die Konzentrationen von PP steigen nach der Mahlzeit in direkter Proportion zum Kaloriengehalt an [STANLEY et al., 2004; KARRA und BATTERHAM, 2010; SUZUKI et al., 2010]. Wobei es auch beim PP Unterschiede in der Konzentration zwischen normal- und übergewichtigen Personen gibt; einige Studien haben signifikant niedrigere Spiegel in Übergewichtigen aufgezeigt [SUZUKI et al., 2010].

Es mehren sich die Beweise, dass PP auch eine Rolle in der Körpergewichtsregulation spielt [KARRA und BATTERHAM, 2010]. In Leptin-defizienten ob/ob-Mäusen führt die wiederholte intraperitoneale Injektion von PP zu einer Verminderung des Körpergewichts und verbessert eine Insulinresistenz und Hyperlipidämie [KARRA und BATTERHAM, 2010; SUZUKI et al., 2010]. Auch bei normalgewichtigen Versuchsmäusen kommt es bei wiederholter Gabe von PP zu einer Gewichtsreduktion [KARRA und BATTERHAM, 2010].

Des weiteren sind transgene Mäuse mit einer Überexpression von PP mager und weisen eine verminderte Nahrungsaufnahme auf [KARRA und BATTERHAM, 2010; SUZUKI

et al., 2010]. Dieser Phänotyp wird durch Injektion von PP-Antiserum wieder aufgehoben [KARRA und BATTERHAM, 2010].

Wie das PYY zeigt auch das PP verschiedene Wirkungen auf die Nahrungsaufnahme in Abhängigkeit von der Stelle der Verabreichung [CUMMINGS und OVERDUIN, 2007; SUZUKI et al., 2010]. Es konnte gezeigt werden, dass die einmalige periphere Gabe von PP an normalgewichtige Versuchsnager und an ob/ob-Mäuse zu einer Reduktion der Nahrungsaufnahme führt [CUMMINGS und OVERDUIN, 2007; KARRA und BATTERHAM, 2010; SUZUKI et al., 2010]. Die Verabreichung von PP in das ZNS hingegen führt bei Versuchstieren zu einer erhöhten Nahrungsaufnahme [STANLEY et al., 2004; CUMMINGS und OVERDUIN, 2007; SUZUKI et al., 2010]. Die exakten Mechanismen sind bis jetzt noch unklar [CUMMINGS und OVERDUIN, 2007; SUZUKI et al., 2010]. Möglicherweise erniedrigt zirkulierendes PP die Nahrungsaufnahme über den Y4R und zentrales PP erhöht sie über den Y5R [CUMMINGS und OVERDUIN, 2007].

Die periphere Verabreichung von PP erniedrigt die Expression von NPY, Orexin und Ghrelin [KARRA und BATTERHAM, 2010].

Wird normalgewichtigen Menschen PP intravenös verabreicht, so kommt es innerhalb von 24 Stunden zu einer 25%igen Verminderung der Energieaufnahme [KARRA und BATTERHAM, 2010; SUZUKI et al., 2010].

Bis jetzt gab es noch keine Studien, welche die anorektischen Wirkungen von PP bei nicht-syndromalen adipösen Personen untersucht haben [KARRA und BATTERHAM, 2010].

### **3.2.1.7 *Glucagon like peptide-1 (GLP-1)***

GLP-1 ist ein anorexigener Neurotransmitter [HAMANN et al., 2001; SCHUSDZIARRA und ERDMANN, 2010] und ein Peptid aus dem GIT [WOODS et al., 2004].

GLP-1 ist ein insulinotroper Faktor [LOPASCHUK et al., 2010], der posttranslational von Proglucagon in den L-Zellen des Ileums und Kolons [STANLEY et al., 2004; STRADER und WOODS, 2005; WOODS und D'ALLESSIO, 2008; DELZENNE et al., 2010] als Antwort auf die Nahrungsaufnahme und in Proportion zur Kalorienaufnahme abgespalten wird [STANLEY et al., 2004]. Weitere Hormone, die aus Proglucagon entstehen, sind GLP-2, Oxyntomodulin, Glicentin und Glucagon [WITTENBURG et al., 2010]. Desweiteren wird GLP-1 in verschiedenen Regionen des Gehirns exprimiert [LOPASCHUK et al., 2010].

GLP-1 wird biphasisch freigesetzt: zuerst erfolgt die Sekretion durch neurohumorale Signale aus dem proximalen Dünndarm, später durch den Kontakt mit Nährstoffen, v.a. mit Fetten und Kohlenhydraten [CUMMINGS und OVERDUIN, 2007; WOODS und D'ALLESSIO, 2008; DELZENNE et al., 2010; WITTENBURG et al., 2010].

GLP-1 hat großen Einfluss auf den Glucosestoffwechsel, am meisten auf die Stimulation der Insulinsekretion (Inkretin-Effekt) [STRADER und WOODS, 2005; WOODS und D'ALLESSIO, 2008] aus dem Pankreas, aber auch auf die Hemmung der Glucagonfreisetzung [WOODS und D'ALLESSIO, 2008] aus der Leber [DELZENNE et al., 2010].

Da GLP-1 die Motilität und Sekretion des GIT [WOODS und D'ALLESSIO, 2008] hemmt, stellt es wie PYY einen wesentlichen Botenstoff der „Ileumbremse“ (engl. „ileal brake“) dar [WOODS und D'ALLESSIO, 2008; DELZENNE et al., 2010; WITTENBURG et al., 2010]. GLP-1 bewirkt zusätzlich noch eine Sättigung und daher eine Verminderung der Nahrungsaufnahme [WITTENBURG et al., 2010].

GLP-1 ist der Gegenspieler von NPY. Seine Wirkung unterliegt der Leptineinwirkung [TILL, 1999; WOODS und D'ALLESSIO, 2008]: es hemmt die Nahrungsaufnahme, das Hungergefühl und führt zu einer Steigerung der Thermogenese und der Bewegungsaktivität [TILL, 1999].

Die Spiegel von GLP-1 steigen nach der Mahlzeit an und sinken im nüchternen Zustand [SUZUKI et al., 2010].

Da aktives GLP-1 weniger als 2 Minuten im Körper erhalten bleibt, könnte die verringerte Nahrungsaufnahme auf den inhibitorischen Effekten von GLP-1 auf den Transport im GIT und auf der verminderten Magenentleerung beruhen [STRADER und WOODS, 2005; WOODS und D'ALLESSIO, 2008].

Studien deuten darauf hin, dass die Sekretion von GLP-1 in adipösen Personen erniedrigt ist und dass ein Gewichtsverlust die Spiegel wieder normalisiert [STANLEY et al., 2004].

Der GLP-1 Rezeptor (GLP-1R) wird sowohl von zentralnervösen Neuronen als auch von pankreatischen Inselzellen und im GIT exprimiert [STRADER und WOODS, 2005; WOODS und D'ALLESSIO, 2008]. Die Rezeptoren, welche im ZNS exprimiert werden, befinden sich v.a. im ARC, und dort hauptsächlich auf POMC-exprimierenden Neuronen [LOPASCHUK et al., 2010].

Es wird vermutet, dass GLP-1 das Gehirn direkt beeinflusst, also dass peripher produziertes GLP-1 über das Subfornicalorgan und die Area postrema, welchen die Blut-Hirn-Schranke fehlt, in das Gehirn gelangt [DELZENNE et al., 2010].

Wird GLP-1 direkt in das ZNS verabreicht, wird die Nahrungsaufnahme durch zwei Mechanismen reduziert: Im Hypothalamus scheint der GLP-1R Einfluss auf die Nahrungsaufnahme zu haben, in dem die Energiehomöostase beeinflusst wird; in der Amygdala löst er eine Reduktion der Nahrungszufuhr durch Unwohlsein aus [STRADER und WOODS, 2005; WOODS und D'ALLESSIO, 2008].

Intravenöse Infusion von GLP-1 führt zu einer dosis-abhängigen Reduktion der Nahrungsaufnahme bei normal- und übergewichtigen Personen, wobei übergewichtige Personen eine schwächere postprandiale GLP-1 Antwort zeigen als Normalgewichtige [SUZUKI et al., 2010]. Desweiteren führt sie zu einer Verminderung der Magenentleerung [DELZENNE et al., 2010].

Periphere Injektion löst Sättigkeit bei normal-, übergewichtigen und diabetischen Personen aus [STRADER und WOODS, 2005; CUMMINGS und OVERDUIN, 2007].

Die direkte zentrale Gabe von GLP-1 durch intracerebroventrikuläre Injektion vermindert die Nahrungsaufnahme von nüchternen Versuchsratten; diese Wirkung wurde verhindert durch den Antagonisten von GLP-1R, das Exendin<sub>9-39</sub>. Exendin<sub>9-39</sub> führt bei Ratten, die eigentlich ihre Nahrungsaufnahme beendet hatten, zu einer Erhöhung der Nahrungsaufnahme [LOPASCHUK et al., 2010].

Exendin-4 ist ein GLP-1R Agonist. Es wird in der Behandlung von Diabetes mellitus Typ 2 eingesetzt und führt zu einem reduzierten Körpergewicht [SUZUKI et al., 2010], zu einer Reduktion der Magenentleerung, erniedrigt die Nüchtern-Plasmaglukose und reduziert die Nahrungsaufnahme [STRADER und WOODS, 2005].

### **3.2.1.8 Oxyntomodulin (OXM)**

Oxyntomodulin entsteht wie GLP-1 aus Proglucagon [STANLEY et al., 2004; WITTENBURG et al., 2010] und wird aus den L-Zellen des Ileums und Kolons als Antwort auf die Nahrungsaufnahme und in Proportion zur Kalorienaufnahme freigesetzt [STANLEY et al., 2004; KARRA und BATTERHAM, 2010; SUZUKI et al., 2010]. OXM könnte möglicherweise auch als Antwort auf Fett, welches zu Fettsäuren hydrolysiert wurde, freigesetzt werden [STANLEY et al., 2004].

Es besteht aus 37 Aminosäuren [KARRA und BATTERHAM, 2010].

OXM senkt den Appetit, die Nahrungsaufnahme und in weiterer Folge das Körpergewicht, da es auf den GLP-1-Rezeptor wirkt [WITTENBURG et al., 2010]. Verabreicht man unerschwellige Dosen des GLP-1R Antagonisten Exendin<sub>9-39</sub>, so wird die Wirkung von GLP-1 und OXM auf die Reduktion der Nahrungsaufnahme blockiert [WOODS und D'ALLESSIO, 2008].

OXM dürfte die Blut-Hirn-Schranke passieren und stimuliert im ARC Neuronen, welche den GLP-1R exprimieren und die Energiehomöostase regulieren [WOODS und D'ALLESSIO, 2008].

Der Einfluss von OXM auf den Appetit könnte aber auch auf der Unterdrückung von Ghrelin basieren. Die Gabe von OXM, welche zu Plasmakonzentrationen wie nach einer Mahlzeit führt, reduziert beim Menschen die Konzentration an Ghrelin um ~ 44% [STANLEY et al., 2004; KARRA und BATTERHAM, 2010].

Die Gabe von OXM reduziert bei Versuchsnagern und Menschen die Nahrungsaufnahme und erhöht den Energieumsatz [KARRA und BATTERHAM, 2010; SUZUKI et al., 2010].

Eine Langzeitbehandlung mit Oxyntomodulin führt zu einer anhaltenden Reduktion der Nahrungsaufnahme und einer schwachen Körpergewichtszunahme bei Versuchsratten [STRADER und WOODS, 2005; WOODS und D'ALLESSIO, 2008].

### **3.2.1.9 Glucagon**

Glucagon wird im Ileum und in den  $\alpha$ -Zellen der Inselzellen des Pankreas gebildet [WOODS, 2004; HEPPNER et al., 2010; WITTENBURG et al., 2010]. Es wird von Proglucagon abgespalten [HEPPNER et al., 2010]. Es vermindert die Motilität des GIT, führt zu einer Steigerung der Glucosesekretion in der Leber und hemmt die Nahrungsaufnahme [WITTENBURG et al., 2010].

Die molekularen Mechanismen der Wirkungen von Glucagon auf die Nahrungsaufnahme, Körpergewicht, Energieumsatz und Thermogenese sind bis heute wenig verstanden [HEPPNER et al., 2010].

Obwohl die Nahrungsaufnahme hauptsächlich durch das ZNS reguliert wird, gibt es Beweise aus Versuchen, dass Glucagon seinen Einfluss auf die Sättigung peripher ausübt. Der erste Hinweis, dass Glucagon eine Rolle in der Regulation der Nahrungsaufnahme spielt, stammt von Humanstudien, die gezeigt haben, dass die Verabreichung von pharmakologischen Dosen von Glucagon in einem verminderten Hungergefühl und daher einer Verringerung der Nahrungsaufnahme resultiert [HEPPNER et al., 2010].

Schulman et al. zeigten, dass die Gabe von Glucagon zu einem Verlust von Körpergewicht führt. Dies wurde bei Versuchsratten wiederholt, wobei die periphere Injektion als auch die chronische Gabe von pharmakologischen Dosen zu einer Verminderung des Körpergewichts führten. Im Gegensatz dazu, berichteten Kikuchi et al., dass zweiwöchige periphere Infusionen keinen Einfluss auf das Körpergewicht von männlichen Versuchsratten hatten [HEPPNER et al., 2010].

Die intraperitoneale und subkutane Gabe von Glucagon in Ratten reduziert die Nahrungsaufnahme und die Mahlzeitengröße und reduziert zusätzlich das Körpergewicht [HEPPNER et al., 2010; SUZUKI et al., 2010].

Geary et al. zeigten, dass eine Injektion von Glucagon vor einer Mahlzeit zu einer verminderten Mahlzeitengröße führt, aber keinen Einfluss auf den Intervall zwischen den Mahlzeiten hat [HEPPNER et al., 2010].

### **3.2.1.10 Amylin**

Amylin, ein Peptidhormon aus 37 Aminosäuren [LUTZ, 2002], wird von den  $\beta$ -Zellen des Pankreas gleichzeitig mit Insulin synthetisiert [CUMMINGS und OVERDUIN, 2007; WOODS und D'ALLESSIO, 2008; KARRA und BATTERHAM, 2010; SUZUKI et al., 2010; WIELINGA et al., 2010]. Es hemmt die Magenentleerung und die Magensäuresekretion, es vermindert die Glucagonkonzentrationen und reduziert die Nahrungsaufnahme [CUMMINGS und OVERDUIN, 2007; WOODS und D'ALLESSIO, 2008; KARRA und BATTERHAM, 2010].

Die Konzentrationen von Amylin sind in adipösen höher als in normalgewichtigen Individuen [SUZUKI et al., 2010].

Es konnte gezeigt werden, dass Amylin die glykämische Kontrolle verbessert und zu einer Verminderung des Körpergewichts bei Patienten mit DM2 führt [SUZUKI et al., 2010].

Amylin überwindet die Blut-Hirn-Schranke [KARRA und BATTERHAM, 2010].

Der Rezeptor von Amylin ist der Calcitonin-Rezeptor [WOODS und D'ALLESSIO, 2008].

Im Gegensatz zu anderen Sättigungspeptiden, welche die Nahrungsaufnahme durch die Stimulation der viszeralen afferenten Nerven vermindern, wirkt Amylin als Hormon, welches Neuronen in der Area postrema im Hinterhirn direkt stimuliert [STRADER und WOODS, 2005; WOODS und D'ALLESSIO, 2008]. Eine Läsion der Area postrema blockiert die anorektischen Effekte von peripherem Amylin [WIELINGA et al., 2010].

Amylin weist nicht nur Charakteristika der Kurzzeitregulation, wie Mahlzeiten-induzierte Freisetzung, auf, sondern besitzt auch Besonderheiten von Langzeitregulatoren – bei Regulationsstörungen kommt es bei Versuchsnagern zu erhöhtem Körpergewicht [WOODS und D'ALLESSIO, 2008]. Die Plasmaspiegel von Amylin sind höher in nahrungsinduzierter und genetisch induzierter Adipositas und Amylin-defiziente Versuchsmäuse haben ein erhöhtes Körpergewicht im Gegensatz zu den Kontrollmäusen ohne Defizienz. So wie Leptin und Insulin dürfte es ebenfalls den Energieumsatz erhöhen [WIELINGA et al., 2010].

Es scheint, dass Amylin beide Regulortypen (Kurzzeit und Langzeit) beeinflusst, da es bei einer Erhöhung der Aktivität des Insulins im Gehirn zu einer stärkeren Reduktion der Mahlzeitengröße kommt, und dass die Auswirkungen von CCK und Bombesin abgeschwächt sind, wenn das Amylinsignal ausbleibt [WOODS und D'ALLESSIO, 2008].

Die anorektische Wirkung von Amylin dürfte mit dem serotonin-, histamin- und dopaminergen System im Gehirn, sowie mit der Hemmung der NPY-Freisetzung verbunden sein [LUTZ, 2002; SUZUKI et al., 2010].

Bei systemischer Gabe oder Gabe direkt in das Gehirn kommt es zu einer dosisabhängigen Reduktion der Mahlzeitengröße [STRADER und WOODS, 2005; WOODS und D'ALLESSIO, 2008]. Amylinantagonisten führen zu einer erhöhten Nahrungsaufnahme und zu einer Zunahme des Körpergewichts. Die gezielte



Ausschaltung des Amylin-Gens führt zu einer Erhöhung des Körpergewichts von Versuchsmäusen [WOODS und D'ALLESSIO, 2008].

Bei peripherer Verabreichung kommt es zu einer dosis-abhängigen Reduktion der Nahrungsaufnahme, hauptsächlich durch Reduktion der Mahlzeitengröße [WIELINGA et al., 2010].

#### **3.2.1.11      *Apolipoprotein A-IV (apo A-IV)***

Die Synthese des Glycoproteins [CUMMINGS und OVERDUIN, 2007] Apolipoprotein A-IV in intestinalen Mucosazellen wird durch die Absorption von Fetten angeregt [TSO et al., 2004; STRADER und WOODS, 2005; WOODS und D'ALLESSIO, 2008].

Apo A-IV wird aber auch im ARC synthetisiert. Systemische oder zentrale Verabreichung von apo A-IV reduziert die Nahrungsaufnahme und das Körpergewicht von Versuchsratten. Das Verabreichen von apo A-IV Antikörpern hingegen erhöht die Nahrungsaufnahme [TSO et al., 2004; STRADER und WOODS, 2005; WOODS und D'ALLESSIO, 2008].

Es scheint als ob apo A-IV mit dem CCK-Signal interagiert [WOODS und D'ALLESSIO, 2008].

Apo A-IV könnte ein wichtiges Bindeglied zwischen der Kurz- und Langzeitregulatoren des Körperfetts sein, da es nur durch die Absorption von Fett und nicht von Kohlenhydraten reguliert wird [STRADER und WOODS, 2005; WOODS und D'ALLESSIO, 2008]. Es gibt aber noch keine Daten von Studien beim Menschen, die diese Aussagen bestätigen [WOODS und D'ALLESSIO, 2008].

#### **3.2.1.12      *Enterostatin***

Enterostatin, ein Pentapeptid, wird wie apo A-IV durch die Absorption von Fett reguliert. Das exokrine Pankreas sezerniert Lipase und Colipase für die Verdauung von Fett [STRADER und WOODS, 2005; WOODS und D'ALLESSIO, 2008]. Enterostatin

wird im intestinalen Lumen von der Colipase abgespalten und tritt in den Blutkreislauf ein [WOODS und D'ALLESSIO, 2008].

Die systemische Gabe oder die direkte Gabe in das Gehirn reduzieren die Nahrungsaufnahme, und bei Auswahl an Nahrungsmitteln kommt es zu einer Vermeidung von Fett bei Versuchsratten, es kommt aber zu keiner Abnahme der Aufnahme von Kohlenhydraten oder Proteinen [STRADER und WOODS, 2005; WOODS und D'ALLESSIO, 2008]. Es gibt aber noch keine Daten von Studien beim Menschen, die diese Aussagen bestätigen [WOODS und D'ALLESSIO, 2008].

### **3.2.1.13      *Bombesin-Familie***

Bombesin ist ein anorexigenes Peptid [HAMANN et al., 2001]. Dieses amphibische Peptid gehört zur Familie der Bombesin-Peptide, zu denen auch seine menschlichen Analoga, das Gastrin-releasing Peptid (GRP) und das Neuromedin B (NMB), gehören [STRADER und WOODS, 2005; WOODS und D'ALLESSIO, 2008; LADENHEIM, 2010]. Es wird in endokrinen Zellen der Magenmukosa produziert [HAVEL, 2001; LADENHEIM, 2010].

GRP und NMB und ihre Rezeptoren werden im menschlichen Gehirn synthetisiert [STRADER und WOODS, 2005; LADENHEIM, 2010].

Wird es dem Menschen oder Versuchstieren systemisch oder in das ZNS von Versuchstieren verabreicht, so reduziert es die Nahrungsaufnahme [HAVEL, 2001; STRADER und WOODS, 2005; WOODS und D'ALLESSIO, 2008].

Die zentrale Verabreichung der beiden Peptide führt zu einer reduzierten Nahrungsaufnahme bei Versuchsratten [STRADER und WOODS, 2005].

Versuchsmäuse mit defizienten GRP-Rezeptor reduzieren ihre Nahrungsaufnahme nicht, wenn GRP oder NMB verabreicht werden, sondern nehmen signifikant erhöhte Mahlzeitenmengen auf und entwickeln eine Adipositas [STRADER und WOODS, 2005].

Wird eines der Peptide der Bombesin-Familie zwischen Mahlzeiten verabreicht, so erhöht sich das Intervall zur nächsten Mahlzeit [STRADER und WOODS, 2005].

### **3.2.1.14 Malonyl-CoA**

Malonyl-CoA, ein wichtiges Zwischenprodukt im Fettsäuremetabolismus, ist im Hypothalamus ein bedeutsamer Mitwirkender in der Kontrolle der Nahrungsaufnahme und des Energieumsatzes [LOPASCHUK et al., 2010].

Malonyl-CoA entsteht bei der Carboxylierung von Acetyl-CoA, katalysiert durch die Acetyl-CoA-Carboxylase (ACC). Anschließend wird es durch die Fettsäuresynthase (FAS) in Malonyl-ACP („acyl carrier proteins“) umgewandelt oder es wird durch die Malonyl-CoA-Decarboxylase (MCD) wieder in Acetyl-CoA umgebaut [LOPASCHUK et al., 2010].

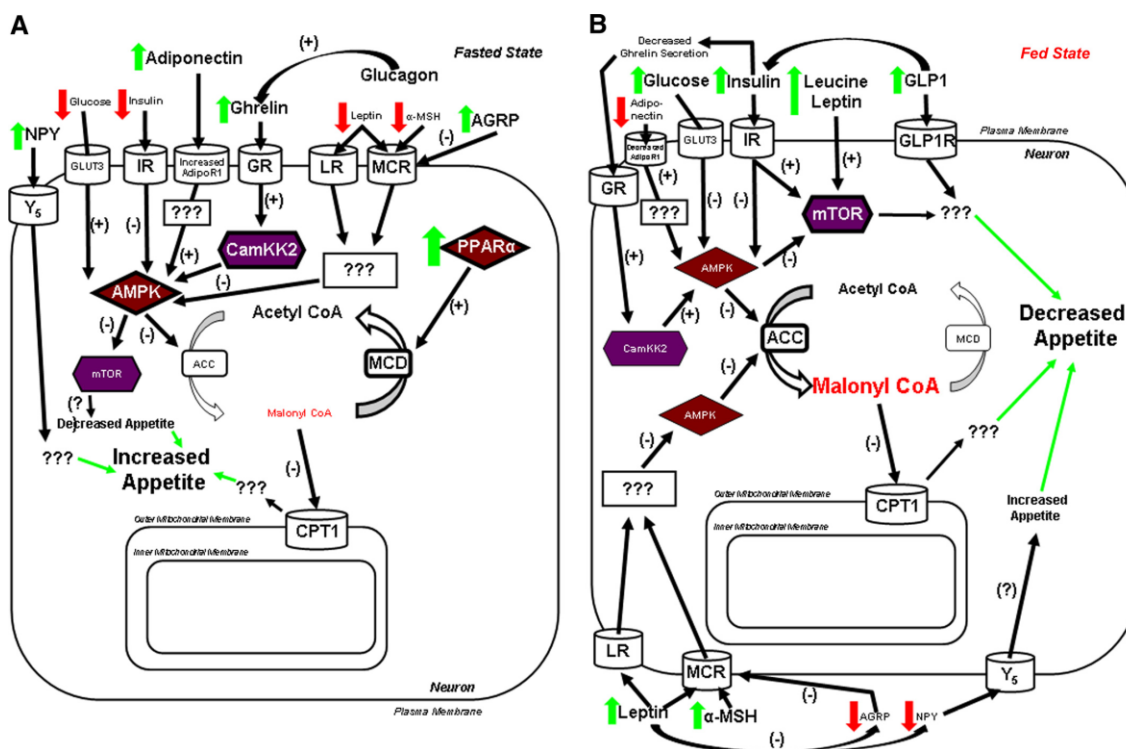
Die Regulation von ACC steht unter der Kontrolle von Phosphorylierung/Dephosphorylierung, wobei die AMPK eine wichtige Rolle übernimmt [LOPASCHUK et al., 2010] - sie inaktiviert die ACC [LIM et al., 2010] durch Phosphorylierung [LOPASCHUK et al., 2010].

Die pharmakologische Hemmung der hypothalamischen FAS führt zu einer Reduktion der Nahrungsaufnahme, erhöht den Energieumsatz und reduziert das Körperfett. Auch die genetische Zerstörung der FAS im mediobasalen Hypothalamus führt zu einer Verminderung der Nahrungsaufnahme und dem Verlust von Körpergewicht. [LOPASCHUK et al., 2010].

Leptin kann die Konzentrationen von Malonyl-CoA durch die Aktivierung der ACC im ARC erhöhen. Neueste Beweise deuten darauf hin, dass diese up-Regulation von Malonyl-CoA im ARC die anorektische Wirkung des Leptinsignals vermittelt. Erhöhte Spiegel von Malonyl-CoA führen zu einer „down“-Regulation von NPY/AgRP und zu einer „up“-Regulation von POMC/CART. Erniedrigte Spiegel führen zur umgekehrten Reaktion [LOPASCHUK et al., 2010; SUCAJTYS-SZULC et al., 2010].

Wird ACC im ARC durch die 5-(Tetradecyloxy)-2-Furancarbonsäure gehemmt, kann Leptin nicht mehr die Nahrungsaufnahme und das Körpergewicht reduzieren, weil es die Konzentration von Malonyl-CoA im ARC nicht mehr erhöhen kann. Diese Auswirkung trat trotz der Leptin-induzierten Hemmung der AMPK im ARC auf, daher besteht die Annahme, dass Malonyl-CoA das „downstream“ –Signal für die AMPK in der Regulation des Appetits ist [LOPASCHUK et al., 2010].

Während der Nüchternperiode sinkt der Spiegel von Malonyl-CoA im Hypothalamus rapide ab und fungieren als Hungersignal. Während der Nahrungsaufnahme steigen die Malonyl-CoA-Konzentrationen schnell an und agieren als Sättigungssignal [LOPASCHUK et al., 2010; SUCAJTYS-SZULC et al., 2010].



**Abbildung 3-7: Beeinflussung des Malonyl-CoA-Spiegels durch die AMPK im nüchternen Zustand (A) sowie nach Nahrungsaufnahme (B).** A) Im nüchternen Zustand wird die Umwandlung von Acetyl-CoA in Malonyl-CoA gehemmt, da der Anstieg der AMPK die Acetyl-CoA-Carboxylase hemmt. Dadurch kommt es zur Verminderung der Malonyl-CoA-Spiegel und dadurch zu einem verstärkten Hungergefühl. B) Umgekehrt kommt es bei Nahrungsaufnahme zu einer Verringerung der AMPK und dadurch zu einem Anstieg der Malonyl-CoA-Spiegel; die Folge davon ist ein steigendes Sättigungsgefühl [LOPASCHUK et al., 2010]

In Experimenten konnte gezeigt werden, dass eine Überexpression von MCD, welches die Konzentration an Malonyl-CoA im ARC senkt, die Nahrungsaufnahme erhöht und das Körpergewicht steigert [LOPASCHUK et al., 2010].

Versuchsmäuse mit fehlerhaftem ACC weisen einen erhöhten Appetit auf, was die Hypothese absichert, dass ACC über seine Kontrolle der Malonyl-CoA Produktion im Hypothalamus, ein wichtiger Regulator des Appetits ist. Leider führt jedoch die genetische Fehlerhaftigkeit der ACC zum Tod der Embryonen der Versuchsmäuse [LOPASCHUK et al., 2010].

### **3.2.1.15      *Resistin***

Resistin ist ursprünglich im weißen Fettgewebe von Versuchsnagern gefunden worden [LOPASCHUK et al., 2010].

Die Resistinspiegel im Serum sind bei Modellen von genetisch herbeigeführter und nahrungsinduzierter Adipositas, aber auch bei adipösen Personen, erhöht [LOPASCHUK et al., 2010].

Resistin wird in einigen Geweben und auch im Hypothalamus exprimiert, wo es zusammen mit POMC-Neuronen lokalisiert ist [LOPASCHUK et al., 2010].

Die Folgen der zentralen Resistin Gabe sind komplex und scheinen abhängig vom Nüchtern- oder Nahrungsaufnahmestatus zu sein [LOPASCHUK et al., 2010].

Die zentrale Verabreichung von Resistin führt zu einer kurzfristigen Abnahme der Nahrungsaufnahme von hungernden Versuchsratten. Dies ist ein Resultat der Verminderung des Anstiegs der in der Nüchternphase ausgelösten Freisetzung von NPY, und des Anstiegs der CART-Expression, welche normalerweise während des Hungerzustands unterdrückt wird [LOPASCHUK et al., 2010].

### 3.2.1.16 Serotonin (5-Hydroxytryptamin; 5-HT)

Serotonin ist ein anorexigener Neurotransmitter [HAMANN et al., 2001; SCHUSDZIARRA und ERDMANN, 2010]. Es entstammt von Neuronen aus den Nuclei raphe des Gehirnstamms, welche weit verbreitet in das ZNS ausstrahlen [ROCKSTROH, 2001; MEISTER, 2007; LAM et al., 2010].

Das zentrale Serotonin-System inklusive der 5-HT<sub>2C</sub>-Rezeptoren spielen eine wichtige Rolle in der Regulation der Energiehomöostase [XU et al., 2008].

Serotonin wird in vielen Körperzellen gebildet, nur eine kleine Menge, etwa 1 – 2%, findet sich im Gehirn. Da es aber nicht die Blut-Hirn-Schranke überwinden kann, muss Serotonin von den Gehirnzellen selbst produziert werden. Dies geschieht durch einen aktiven Transport von Tryptophan ins Gehirn [ROCKSTROH, 2001]. Durch die Tryptophanhydroxylase wird Tryptophan zu 5-Hydroxytryptophan hydroxyliert und anschließend durch die Hydroxytryptophan-Decarboxylase zu 5-Hydroxytryptamin decarboxyliert [ROCKSTROH, 2001; LAM et al., 2010].

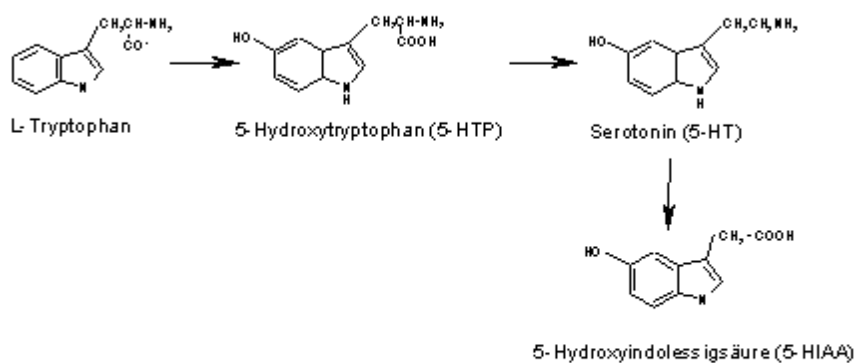


Abbildung 3-8: Biosynthese von Serotonin aus Tryptophan [KIENZLE , 2004 ]

Serotonin hat Einfluss auf allgemeine homöostatische Funktionen [ROCKSTROH, 2001]:

- Essverhalten
- Körpertemperatur
- Kreislauf
- Schlaf
- Schmerzempfinden
- Sexualität

Abgesehen von der Reduktion der Nahrungsaufnahme führt die serotenerge Stimulation im PVN zu einer Erhöhung des Energiestoffwechsels, speziell der Fettoxidation und der Reduktion der Kohlenhydratoxidation. Es erhöht auch die Konzentrationen von zirkulierender Glucose und Corticosteron [LEIBOWITZ und ALEXANDER, 1998].

Serotonin und Nahrungsaufnahme sind umgekehrt proportional abhängig: Steigt die Konzentration von Serotonin im Gehirn an, so wird die Nahrungsaufnahme vermindert. Umgekehrt kommt es bei verminderten Serotoninspiegeln im Gehirn zu einer erhöhten Nahrungsaufnahme [LAM et al., 2010].

Die Bioverfügbarkeit von endogenem Serotonin kann durch Medikamente, welche die Serotoninfreisetzung oder die Serotonin-Wiederaufnahme beeinflussen, manipuliert werden. Serotonin-Wiederaufnahmehemmer erhöhen die extrazellulären Serotonin-Konzentrationen und reduzieren dadurch die Nahrungsaufnahme [LAM et al., 2010].

Pharmakologische Produkte, welche die 5-HT Aktivität im ZNS erhöhen, vermindern die Nahrungsaufnahme und führen zu Gewichtsverlust. Im Gegensatz dazu führt die chemische Zerstörung von serotoninergen Neuronen oder die Blockade der Serotonin-Synthese zu Hyperphagie [MEISTER, 2007].

Serotonin reagiert mit zahlreichen Rezeptoren, jedoch scheint der wichtigste Rezeptor in Bezug auf die Regulation der Nahrungsaufnahme der 5-HT<sub>2C</sub>-Rezeptor im hypothalamischen Bereich [TILL, 1999; MEISTER, 2007] sein. Dieser dürfte für die Wirkung von Serotonin auf den Appetit eine Bedeutung haben [HAMANN et al., 2001].

Zu Einschränkungen in der Funktion der Rezeptoren kann es durch Mutationen oder Rezeptorblocker, wie z.B. durch Antidepressiva oder Neuroleptika, kommen. Es kommt dadurch zu extremen Hungergefühlen und den daraus resultierenden Folgen [TILL, 1999].

Durch Fasten oder Reduktionsdiäten kommt es auf der einen Seite zu einer verminderten Serotoninbildung durch einen relativen Mangel an Tryptophan, auf der anderen Seite kommt es zu einer, wahrscheinlich kompensatorischen, up-Regulation der 5-HT<sub>2C</sub>-Rezeptoren. Es kommt dadurch zu verstärktem Hungergefühl. Dies erklärt die niedrige Erfolgswahrscheinlichkeit solcher Gewichtsreduktions“diäten“ [TILL, 1999].

Die Verabreichung von Serotonin-Antagonisten in den Hypothalamus führt dosisabhängig zu einer Blockierung des hemmenden Einflusses von Serotonin auf die Nahrungsaufnahme. Desweiteren dürfte die Stimulation mit niedrigen Dosen an Serotonin die Menge an Kohlenhydraten in der Nahrung reduzieren, nicht aber die der Proteine und Fette. Nach Gabe von höheren oder chronischen Dosen von Serotonin kommt es auch zu einer Verminderung der Fettaufnahme. Nach Verabreichung von Serotonin-Antagonisten kommt es zum gegenteiligen Effekt [LEIBOWITZ und ALEXANDER, 1998].

Die periphere oder hypothalamische Gabe von Serotonin-Agonisten führt zu einer signifikanten Reduktion in der Größe und Dauer von Mahlzeiten, assoziiert mit einer verminderten Mahlzeitenrate [LEIBOWITZ und ALEXANDER, 1998].

### **3.2.1.17      5-HT<sub>2C</sub>-Rezeptor (5-HT<sub>2C</sub>-R)**

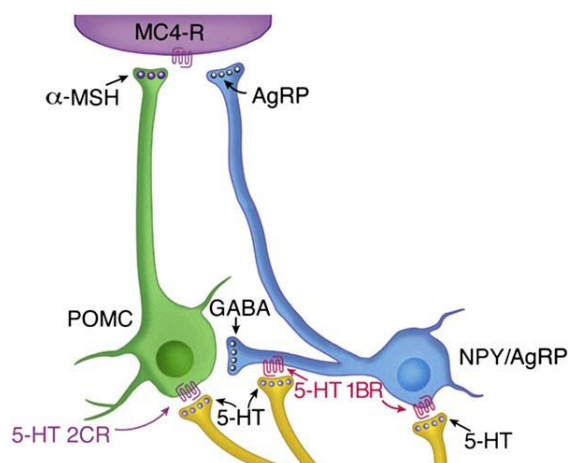
Der 5-HT<sub>2C</sub>-R ist als Rezeptor von Serotonin in der Regulation der Nahrungsaufnahme und des Körpergewichts involviert [LEIBOWITZ und ALEXANDER, 1998].

Die 5-HT<sub>2C</sub>-Rezeptoren sind neben der Regulation der Energiehomöostase auch für die Schmerzwahrnehmung, Müdigkeit und Stimmung zuständig [ROCKSTROH, 2001].



Es wird vermutet, dass der Melanocortin-Weg dem 5-HT<sub>2C</sub>-R nachgeschaltet ist und dieser Weg den Einfluss von 5-HT<sub>2C</sub>-R auf das Ernährungsverhalten vermittelt, da POMC-Neuronen auch den 5-HT<sub>2C</sub>-R exprimieren. Dies deutet darauf hin, dass 5-HT direkt mit den POMC-Neuronen über seinen Rezeptor reagiert [XU et al., 2008].

Die mögliche Rolle von 5-HT<sub>2C</sub>-R in POMC-Neuronen ist durch elektrophysiologische Studien, in denen gezeigt wird, dass Serotonin-Medikamente POMC-Neuronen über 5-HT<sub>2C</sub>-R-vermittelte Mechanismen aktivieren, abgesichert. Zusätzlich stimulieren 5-HT<sub>2C</sub>-R Agonisten die POMC-Expression im ARC. Insgesamt zeigen diese Ergebnisse, dass ein intakter Melanocortin-Weg für die Einflüsse des 5-HT<sub>2C</sub>-R auf die Regulation der Energiehomöostase erforderlich ist [XU et al., 2008; LAM et al., 2010].



**Abbildung 3-9: Einfluss von Serotonin auf die Nahrungsaufnahme.** Serotonin bindet an den 5-HT<sub>2C</sub>-Rezeptor, welcher auf den POMC-Neuronen lokalisiert ist. Daran ist der Melanocortin-Weg gekoppelt, welcher nach Aktivierung zu einer Verminderung der Nahrungsaufnahme führt [HEISLER et al., 2006].

5-HT<sub>2C</sub>-R knockout Mäuse zeigen Hyperphagie und Adipositas [HEISLER et al., 2003; GIORGETTI und TECOTT, 2004; XU et al., 2008] mit erhöhten Mahlzeitenfrequenzen und -dauer. Sie sind auch resistent gegen die anorektischen Wirkungen von D-Fenfluramin [LEIBOWITZ und ALEXANDER, 1998; LAM et al., 2010]. Dieser Phänotyp kann durch selektive Re-Expression von 5-HT<sub>2C</sub>-Rs ausschließlich in POMC-Neuronen rückgängig gemacht werden [LAM et al., 2010].

Die serotenerge Stimulation durch periphere und zentrale Injektion von 5-HT<sub>2C</sub>-R Agonisten führt zu einer Reduktion der Nahrungsaufnahme, wohingegen die Gabe von 5-HT<sub>2C</sub>-R Antagonisten zu einer Erhöhung der Nahrungsaufnahme führt [LEIBOWITZ und ALEXANDER, 1998; LAM et al., 2010]. Die pharmakologische Blockade des 5-HT<sub>2C</sub>-Rs erhöht daher auch die Nahrungsaufnahme [LAM et al., 2010].

Atypische antipsychotische Medikamente führen zu einer ernstzunehmenden Gewichtszunahme, was mit ihren Eigenschaften als 5-HT<sub>2C</sub>-R Antagonisten assoziiert sein könnte [XU et al., 2008].

### **3.2.1.18      *Noradrenalin***

Durch chemische und elektrolytische Läsionen der noradrenergen Fasern aus den Nuclei des Gehirnstamms, die zum Hypothalamus führen, kommt es zu vermehrter Nahrungsaufnahme und Adipositas. Die Verabreichung von Noradrenalin in den perifornicalen Hypothalamus von Versuchsratten reduziert die Nahrungsaufnahme. Dieses Ergebnis führt zu der Annahme, dass Noradrenalin eine Rolle in der Sättigung spielt [MEISTER, 2007].

Die Verabreichung von exogenem Noradrenalin über eine Dauerkanüle in einzelne Gehirnregionen löst eine verstärkte Nahrungsaufnahme aus, was zu der weiteren Annahme führt, dass endogenes Noradrenalin im Gehirn zur Auslösung der Nahrungsaufnahme führt [MEISTER, 2007].

Diese beiden Resultate deuten darauf hin, dass eine Änderung der Noradrenalin-Spiegel im Gehirn zu einer Erhöhung, aber auch einer Verminderung der Nahrungsaufnahme führen kann, abhängig der Stelle der Verabreichung (und anderen Testvariablen) [MEISTER, 2007].

### **3.2.1.19      *Dopamin***

Dopamin ist ebenfalls ein Neurotransmitter in der Regulation der Nahrungsaufnahme [MEISTER, 2007].

Die Abwesenheit der Dopamin-Synthese in Dopamin-defizienten Versuchsmäusen führt zur Unfähigkeit die Nahrungsaufnahme auszulösen. Die Fähigkeit kann jedoch durch Zuführung des Dopamin-synthetisierenden Enzyms Tyrosinhydroxylase in das Striatum wieder hergestellt werden [MEISTER, 2007].

Im Hypothalamus ist die Freisetzung von Dopamin mit der Dauer der Mahlzeitenaufnahme assoziiert. Demzufolge wird Dopamin zur Auslösung jeder Nahrungsaufnahme gebraucht. Es ist auch mit der Anzahl und der Dauer der Mahlzeiten assoziiert [MEISTER, 2007].

### **3.2.1.20      *Histamin***

Klinische Beobachtungen zeigen, dass einige Antidepressiva und Antipsychotika mit einer antihistaminergen Wirkung die Nahrungsaufnahme stimulieren und das Körpergewicht [MEISTER, 2007] durch selektive und starke Stimulation der hypothalamischen AMPK erhöhen [PASSANI et al., 2010]. Daraus resultiert die Annahme, dass Histamin als ein anorexigener Neurotransmitter fungiert [MEISTER, 2007].

Histamin beeinflusst den Energieumsatz durch eine Verminderung der Nahrungsaufnahme und einer Erhöhung des Energieverbrauchs [PASSANI et al., 2010].

Es gibt für Histamin 4 Typen an Rezeptoren ( $H_1 - H_4$ ).

In die obengenannte Wirkung ist der  $H_1$ -Rezeptor involviert, da die Zunahme der AMPK durch antihistaminerge Psychopharmaka in Versuchsmäusen mit einer Deletion des  $H_1$ -Rezeptors gehemmt wird [PASSANI et al., 2010].

Die Nahrungsaufnahme wird durch Aktivierung der  $H_1$ -Rezeptoren oder Hemmung der  $H_3$ -Rezeptoren in den ventromedialen oder paraventricularen Nuclei unterdrückt [MEISTER, 2007; PASSANI et al., 2010].

Einige Peptide wie Orexin, Leptin oder GLP-1 interagieren mit dem histaminergen System, z.B. beeinflusst Leptin das Essverhalten durch Aktivierung von Histamin synthetisierenden Neuronen. Histamin vermittelt teilweise die Unterdrückung der Nahrungsaufnahme, welche durch GLP-1 induziert wird [PASSANI et al., 2010].

Intracerebrale Infusion von Histamin hemmt die Entstehung einer Adipositas bei durch nahrungsinduzierten und in db/db adipösen Versuchsmäusen [PASSANI et al., 2010].

### **3.2.2 Hungersignale**

Die orexigenen Neurotransmitter werden in zwei Gruppen eingeteilt, je nach Wirkmechanismus. Bei dem einen Wirkmechanismus wird die Nahrungsaufnahme aktiv gesteigert, jedoch wird das Eintreten der Sättigung nicht verändert, wie z.B. bei Ghrelin und Galanin. Bei dem anderen Mechanismus wird an der Nahrungsaufnahme nichts geändert, aber das Eintreten der Sättigung wird blockiert, was zu einer gesteigerten Nahrungsaufnahme führt, wie z.B. bei Neuropeptid Y [SCHUSDZIARRA und ERDMANN, 2010].

#### **3.2.2.1 Ghrelin**

Ghrelin ist das zurzeit einzig bekannte intestinale Hormon, welches die Nahrungsaufnahme fördert [ROTHER und BRÜNING, 2007; WITTENBURG et al., 2010].

Ghrelin ist ein Peptid aus 28 Aminosäuren [MEISTER, 2007; DELZENNE et al., 2010].

Ghrelin ist der Gegenspieler der Sättigungshormone. Es wird in spezialisierten enteroendokrinen Zellen des Magens und des Duodenums, aber auch im ARC, freigesetzt [LOPASCHUK et al., 2010; WITTENBURG et al., 2010]. Es ist stark phylogenetisch konserviert [CASTAÑEDA et al., 2010; KOJIMA und KANGAWA, 2010].

Ghrelin trägt zu einem Anstieg des Hungergefühls bei [WOODS und D'ALLESSIO, 2008; SCHUSDZIARRA und ERDMANN, 2010; WITTENBURG et al., 2010].

Dadurch führt es zu einer erhöhten Nahrungsaufnahme und zu einer Erhöhung des Körpergewichts [CUMMINGS und OVERDUIN, 2007; WITTENBURG et al., 2010].

Ghrelin ist relevant für die Nahrungssuche und der Initiation einer Mahlzeit [CASTAÑEDA et al., 2010]. Daneben erniedrigt es die Insulinsekretion [CUMMINGS und OVERDUIN, 2007]. Daher kommt es bei Erhöhung der Insulinspiegel zu einer verminderten Ghrelinproduktion [CASTAÑEDA et al., 2010].

Die physiologischen Einflüsse von Insulin, Leptin, Growth Hormone (GH) und Thyroidhormonen auf die Regulation der Ghrelin-Sekretion erscheinen noch unklar und werden sehr kontrovers diskutiert [CASTAÑEDA et al., 2010].

Nach der Nahrungsaufnahme sinkt der Plasmaghrelinspiegel ab. Parallel zur Steigerung des Hungergefühls kommt es auch zu einem Wiederanstieg der Ghrelinspiegel [STRADER und WOODS, 2005; WOODS und D'ALLESSIO, 2008; ARBEITER et al., 2009; CASTAÑEDA et al., 2010; DELZENNE et al., 2010; SCHUSDZIARRA und ERDMANN, 2010], die höchsten Ghrelinspiegel finden sich direkt vor einer Mahlzeit [ROTHER und BRÜNING, 2007; LOPASCHUK et al., 2010; WITTENBURG et al., 2010]. Die Freisetzung wird wahrscheinlich durch die Energieaufnahme und den Status zirkulierende Nährstoffe reguliert [DELZENNE et al., 2010].

Bei Gewichtsabnahme kommt es zu einem Anstieg der Plasmaghrelinspiegel, bei einer Gewichtszunahme zu verminderten Spiegel [ARBEITER et al., 2009].

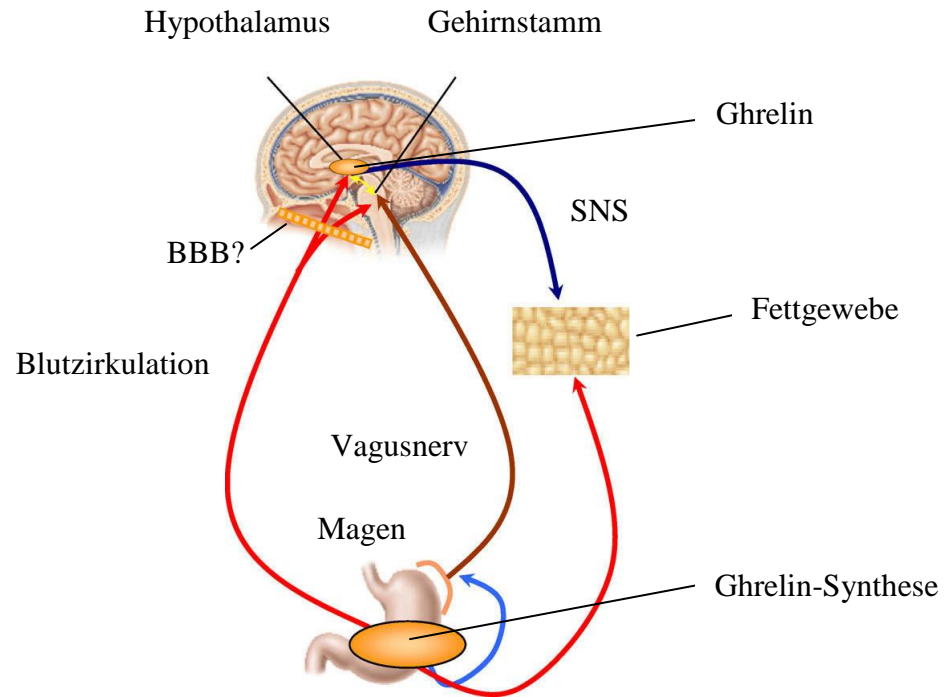
Ghrelin reguliert nicht nur die Nahrungsaufnahme, sondern erhöht auch die GH-Sekretion, hat Einfluss auf die Insulinsekretion, die ACTH-Sekretion [CASTAÑEDA et al., 2010], es steigert die gastrointestinale Motilität und die gastrale Säuresekretion. Weiters hat es Einfluss auf das Schlafverhalten, positive kardiovaskuläre Eigenschaften und proliferative sowie antiproliferative Wirkungen auf Tumorzellen. Es führt zu einer Verminderung von entzündlichen Molekülen, wie z.B. TNF- $\alpha$  oder IL1 [ARBEITER et al., 2009].

In Studien konnte gezeigt werden, dass Plasmaghrelin-Spiegel in adipösen Personen niedriger sind als in normalgewichtigen Personen. Die niedrigeren Spiegel von Ghrelin

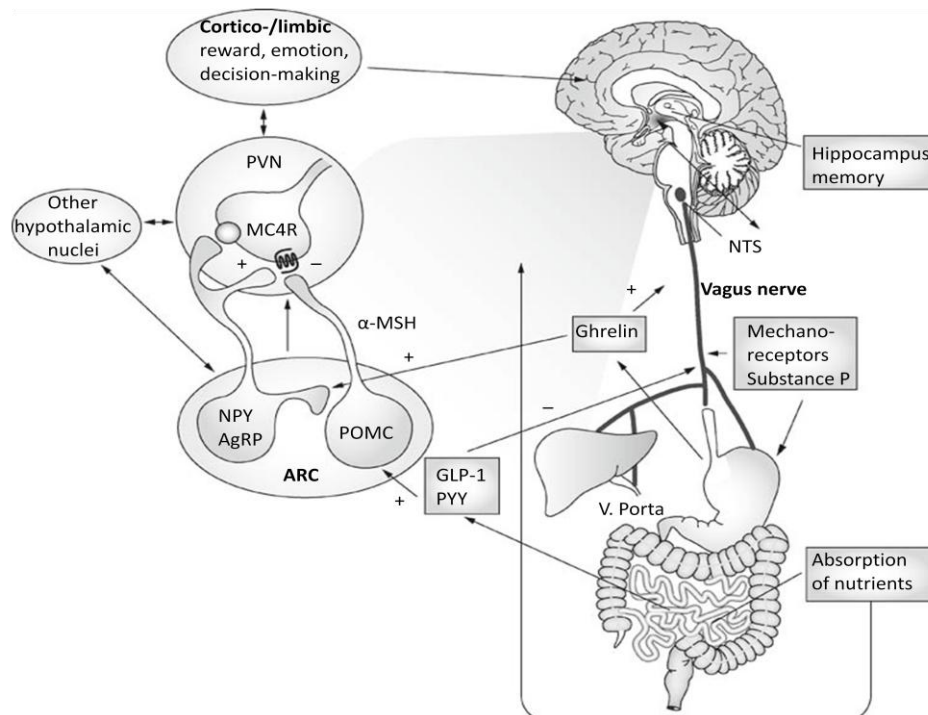
könnten eine kompensatorische Anpassung zur Verminderung eines Hunger-Stimulus widerspiegeln. Dies könnte darauf hindeuten, dass Ghrelin keine zentrale Ursache der Adipositas ist [CASTAÑEDA et al., 2010].

Wie zirkulierendes Ghrelin zu seinem Rezeptor gelangt, erscheint noch unklar. Einige Autoren glauben, dass es den Rezeptor über circumventrikuläre Organe erreicht. Andere spekulieren, dass Ghrelin direkt in den ARC eintritt, wo die Blut-Hirn-Schranke durchgängiger ist. Es wird auch daran gedacht, dass Neuronen, welche den GHSR-1a exprimieren, über die Blut-Hirn-Schranke hinausreichen, so dass Ghrelin außerhalb der Blut-Hirn-Schranke seinen Rezeptor erreichen kann. Es könnte aber auch sein, dass Ghrelin die Blut-Hirn-Schranke mittels eines aktiven Transportes oder passiver Diffusion überwindet. Beim Menschen kann acetyliertes Ghrelin die Blut-Hirn-Schranke mittels eines sättigbaren Prozesses überwinden. Dies wird durch hohe Triglycerid-Konzentrationen und Fasten gefördert, aber durch Übergewicht erniedrigt [CASTAÑEDA et al., 2010].

Es gibt Beweise, dass Ghrelin vom GIT über den Vagusnerv zum Gehirn transportiert wird [WOODS et al., 2004; DELZENNE et al., 2010; KOJIMA und KANGAWA, 2010]. Einige Studien zeigen, dass Ghrelin im ZNS die Adipositas durch hypothalamische Melanocortin-Rezeptoren fördert [CASTAÑEDA et al., 2010].



**Abbildung 3-10: Synthese von Ghrelin und dessen Einfluss. Ghrelin wird hauptsächlich im GIT synthetisiert und beeinflusst die Nahrungsaufnahme durch Aktivierung der NPY/AgRP-Neuronen. Es ist bis heute noch unklar wie Ghrelin die Blut-Hirn-Schranke überwindet. Desweiteren beeinflusst Ghrelin wahrscheinlich die Adipositas über das Melanocortin-System [CASTAÑEDA et al., 2010].**



**Abbildung 3-11: Darstellung der Gehirn-Darm-Achse. [KRAL et al., 2009]**

Ghrelin wurde als endogener Ligand für den „growth hormone secretagogue“ Rezeptor 1a (GHSR-1a) identifiziert [WOODS et al., 2004; STRADER und WOODS, 2005; WOODS und D'ALLESSIO, 2008; CASTAÑEDA et al., 2010; LOPASCHUK et al., 2010]. Dieser regelt die Abgabe von Wachstumshormon in der Hypophyse [ROTHER und BRÜNING, 2007].

Der GHSR-1a, befindet sich in verschiedenen Regionen des Gehirns [LOPASCHUK et al., 2010]. Der GHSR-1a wird im ARC vorwiegend von Neuronen exprimiert, welche ebenfalls NPY und AgRP exprimieren [CASTAÑEDA et al., 2010], was zu einer erhöhten Produktion von NPY und AgRP führt [ARBEITER et al., 2009].

Es könnte auch sein, dass Ghrelin seinen Einfluss auf die Nahrungsaufnahme nicht nur über den GHSR-1a vermittelt, sondern auch über einen unbekannten Rezeptor.

Verabreicht man einen Rezeptor-Antagonisten (BIM-28163), so blockiert dieser die Aktivierung von Ghrelin durch den GHSR-1a und hemmt die Ghrelin-induzierte GH-Sekretion im ARC. Im dorsomedialen Hypothalamus, ebenfalls eine wichtige Region in der Regulation der Nahrungsaufnahme, agiert der BIM-28163 als Agonist und führt zu neuronaler Aktivierung, wodurch es zu der Annahme kommt, dass ein unbekannter Rezeptor verantwortlich für die Einflüsse von Ghrelin auf das Körpergewicht ist.

Aufgrund von Untersuchungen wird angenommen, dass der GHSR-1a eine Rolle in der aktiven Nahrungsaufnahme spielt und der unbekannte Rezeptor die chronischen, gewichtsinduzierenden Wirkungen moduliert [CASTAÑEDA et al., 2010].

Ghrelin stimuliert die Aktivierung der AMPK und hemmt die ACC, so dass es zu einer erhöhten Nahrungsaufnahme kommt [LOPASCHUK et al., 2010].

Wird Ghrelin sowohl zentral als auch peripher verabreicht, so kommt es bei Nagern zu einer erhöhten Aufnahme von Nahrung [WOODS und D'ALLESSIO, 2008; KARRA und BATTERHAM, 2010] und einer Erhöhung des Fettgehalts im Körper [ROTHER und BRÜNING, 2007]. Studien von Wortley et al. und Zigman et al. zeigen, dass die Abwesenheit von Ghrelin oder seines Rezeptors Versuchsmäuse vor einer nahrungsinduzierten Adipositas schützen [CASTAÑEDA et al., 2010].



Intravenöse oder intracerebroventrikuläre Gabe von Ghrelin erhöht die Nahrungsaufnahme, dadurch fördert es eine positive Energiebilanz [DELZENNE et al., 2010; LOPASCHUK et al., 2010]. Diese Auswirkungen beruhen auf der Aktivierung der hypothalamischen AgRP/NPY-Neuronen und erhöhter NPY-Expression. Dies kann durch Antagonisten des NPY Y1 Rezeptors und Antagonisten des GHSR unterdrückt werden [LOPASCHUK et al., 2010].

Zur Entstehung der meisten Adipositasformen beim Menschen scheint die Aktivierung von GHSR-1a wenig beizutragen. Tatsächlich haben die meisten adipösen Personen geringere Ghrelin-Werte im Vergleich zu normalgewichtigen Personen. Es besteht auch eine umgekehrt proportionale Beziehung zwischen BMI und Ghrelin. Das deutet darauf hin, dass die Ghrelin-Werte erniedrigt sind, um eine positive Energiebilanz im Adipösen zu minimieren [LOPASCHUK et al., 2010]. Das führt zu der Annahme, dass Ghrelin eine Rolle in der Langzeitregulation des Körpergewichts spielt [KARRA und BATTERHAM, 2010].

Bei Patienten mit dem Prader-Willi-Syndrom, gekennzeichnet durch Hyperphagie in Folge von unstillbarem Hunger, findet man stark erhöhte Ghrelin-Werte im Serum [STRADER und WOODS, 2005; ROTHER und BRÜNING, 2007; WOODS und D'ALLESSIO, 2008; CASTAÑEDA et al., 2010].

Nach chirurgischen Magenverkleinerungen oder Magen-Bypass-Operationen kommt es zu erniedrigten Ghrelin-Werten im Serum, wodurch der gewichtsreduzierende Effekt dieser Eingriffe dem fehlenden Ghrelin-Signal an den Hypothalamus zugeschrieben wird [ROTHERR und BRÜNING, 2007; KARRA und BATTERHAM, 2010].

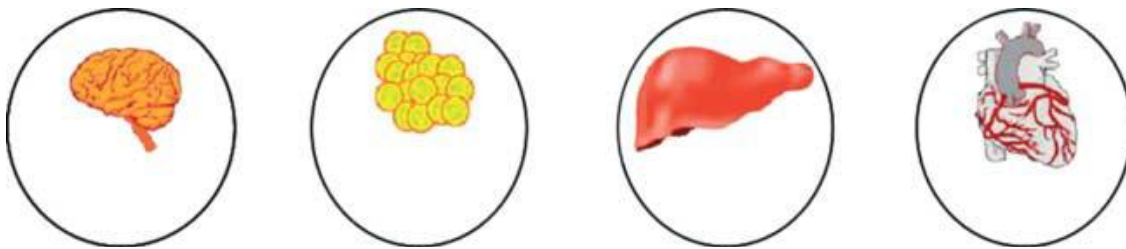
### **3.2.2.2 AMP-aktivierte protein kinase (AMPK)**

Es besteht die Annahme, dass die hypothalamische AMPK ein wichtiger „Schalter“ in der Kontrolle der Nahrungsaufnahme und des Körpergewichts ist [LOPASCHUK et al., 2010]. Sie agiert als Sensor des intrazellulären Energiestatus [KOLA et al., 2005; KOLA, 2008]. Ihre Aktivierung hat pleiotrope Wirkungen in verschiedenen Geweben; dazu gehören eine erhöhte Fettsäureoxidation, Glucoseaufnahme und Glykolyse, aber

auch die Hemmung der Fettsäure- und Glykogensynthese und der Gluconeogenese und die Stimulation der Biosynthese mitochondrialer Enzyme [KOLA, 2008].

Bei Aktivierung der AMPK im ARC kommt es zur Erhöhung der Nahrungsaufnahme und steigendem Körpergewicht, bei Hemmung der AMPK im ARC kommt es zu einer Verminderung der Nahrungsaufnahme und des Körpergewichts [KOJIMA und KANGAWA, 2010; LOPASCHUK et al., 2010].

Die Aktivierung der AMPK wird durch orexigene Regulatoren, wie z.B. Ghrelin und Endocannabinoide [KOLA et al., 2005] stimuliert. Wohingegen anorexigene Regulatoren, wie z.B. Leptin die AMPK-Aktivität verringert und daraus folgend den Appetit vermindert [KOLA, 2008; KOJIMA und KANGAWA, 2010; LOPASCHUK et al., 2010]. Die AMPK wird daher durch Kurzzeit- und Langzeitregulatoren beeinflusst [KOLA, 2008].



Gehirn	Fettgewebe	Leber	Herz
Leptin	Leptin	Leptin	Leptin
Adiponektin	Adiponektin		Adiponektin
Insulin	Insulin		Insulin
Ghrelin	Ghrelin	Ghrelin	Ghrelin
Cannabinoide	Cannabinoide	Cannabinoide	Cannabinoide
Glucocorticoide	Glucocorticoide	Glucocorticoide	Glucocorticoide
GLP-1	IL-6	Resistin	

**Tabelle 3-5: Hormone, die die AMPK in verschiedenen Geweben aktivieren (rot) oder hemmen (blau) [LIM et al., 2010].**

In einigen Studien wurde gezeigt, dass die AMPK durch den Blutzuckerspiegel reguliert wird. Periphere oder zentrale Hyperglykämie hemmt die AMPK, Insulin-induzierte Hypoglykämie erhöht die AMPK-Aktivität. In Versuchen hatten diabetische Ratten trotz ihrer hohen Glucose-Spiegel erhöhte AMPK-Aktivitäten. Die erhöhte Aktivität könnte an ihrer Hyperphagie mitwirken und sie könnte durch die niedrigen Plasmaspiegel von Leptin und Insulin erklärt werden [KOLA, 2008].

Da bei fettinduzierter Adipositas die AMPK-Spiegel im PVN erniedrigt sind, ohne dass es zu einer Auswirkung auf die Nahrungsaufnahme kommt, ist offenbar nicht die absolute Aktivität der AMPK verantwortlich für den Einfluss auf den Appetit, sondern dynamische Änderungen in der Aktivität der hypothalamischen AMPK [LOPASCHUK et al., 2010].

Die Mechanismen, durch welche die AMPK die Nahrungsaufnahme beeinflussen, sind noch nicht völlig verstanden. Änderungen in der Expression von orexigenen oder anorexigenen Genen könnten die AMPK-Aktivität beeinflussen [KOLA, 2008]. Es könnte aber auch sein, dass eine erhöhte hypothalamische mitochondriale Aktivität zu erhöhten ATP-Spiegel führt, welche die AMPK hemmen, was eine Erklärung für die verminderte Aktivität der AMPK im PVN bei einer Adipositas sein könnte [LOPASCHUK et al., 2010].

### **3.2.2.3 *Agouti-related protein (AgRP), Neuropeptid Y (NPY)***

Die beiden Neurotransmitter [SCHUSDZIARRA und ERDMANN, 2010] werden von den AgRP/NPY-Neuronen exprimiert. Sie haben einen orexigenen Effekt [ROTHER und BRÜNING, 2007]. Die meisten AgRP/NPY-Neurone befinden sich im ARC [LOPASCHUK et al., 2010].

Werden die AgRP/NPY-Neurone aktiviert, kommt es zu einer positiven Energiebilanz, erniedrigten Energieumsatz und erhöhter Nahrungsaufnahme [LOPASCHUK et al., 2010].

In mehreren Untersuchungen wurde ihre Funktion in der Regulation der Nahrungsaufnahme der AgRP/NPY-Neuronen belegt. Wurde Versuchsnagern AgRP oder NPY in das cerebrale Ventrikelsystem injiziert, so führte dies zu einer erhöhten Nahrungsaufnahme und einer erniedrigten Energieabgabe. Gesteigerte Mengen dieser beiden Neurotransmitter findet man bei Tieren, die mehrere Stunden ohne Nahrung auskommen mussten. Bei gezielter Zerstörung der AgRP/NPY-Neurone kommt es zu einem akuten Appetit- und Gewichtsverlust [ROTHER und BRÜNING, 2007].

Wie die POMC/CART-Neuronen strahlen die AgRP/NPY-Neuronen ebenfalls in die Kerngebiete des Hypothalamus aus und treten in Kontakt mit Neuronen zweiter Ordnung. In den Neuronen zweiter Ordnung werden MC4R exprimiert; AgRP und NPY sind im Gegensatz zu POMC und CART Antagonisten dieses Rezeptors [ROTHER und BRÜNING, 2007; STEFATER und SEELEY, 2010].

Ebenso wie POMC/CART-Neurone tragen die AgRP/NPY-Neurone Rezeptoren für Insulin, Leptin und andere Sättigungsfaktoren auf ihren Oberflächen [ROTHER und BRÜNING, 2007].

NPY besteht aus 36 Aminosäuren und wird im VMH [HOFMANN, 2006] und im ARC [LEHNINGER et al., 2001] gebildet [HOFMANN, 2006].

NPY stimuliert nicht nur die Nahrungsaufnahme, sondern es stimuliert auch die Ausschüttung von Insulin und Glucocorticoiden, desweiteren hemmt es die Thermogenese und die motorische Aktivität. GLP-1 ist der Gegenspieler von NPY [TILL, 1999].

• Nahrungsaufnahme	↑
• Körperliche Aktivität	↓
• Wärmeproduktion	↓
• Sauerstoffaufnahme	↓
• Insulin	↑
• Cortisol	↓
• Blutglucose	↓
• Lipogenese	↑
• Lipolyse	↓

**Tabelle 3-6: Wirkungen des Neurotransmitters NPY [HOFMANN, 2006]**

Beim Fasten, bei Gewichtsverlust (durch Verringerung der Fettspeicher und daher durch Erniedrigung der Leptinkonzentrationen) oder bei einem unkontrollierten insulinpflichtigen Diabetes wird vermehrt NPY gebildet [HOFMANN, 2006], welches die Signale von Leptin und Insulin im Gehirn reduziert, wodurch es zu einer erhöhten Nahrungsaufnahme kommt [GULLICKSEN et al., 2003]. Bei Nahrungsaufnahme sinkt der NPY-Spiegel [LOPASCHUK et al., 2010].

NPY ist das potenteste orexigene Neuropeptid. Es agiert über verschiedene Klassen von Rezeptor Subtypen, bezeichnet als Y1, Y2, Y4, Y5 und Y6. In der Regulation der Nahrungsaufnahme durch NPY sind die Rezeptoren Y1 und Y5 die wichtigsten [LOPASCHUK et al., 2010].

Studien zeigen direkte pharmakologische Beweise der orexigenen Einflüsse von NPY: die intracerebroventrikuläre Gabe oder die direkte Gabe von NPY in spezifische hypothalamische Nuclei erhöhen die Nahrungsaufnahme, während die Verabreichung von Rezeptor-selektiven Antagonisten (Y1 und Y5 Antagonisten) die Wirkung von NPY abschwächen, d.h. die Nahrungsaufnahme vermindern [LOPASCHUK et al., 2010].

AgRP wird im Gegensatz zu NPY nur im ARC gebildet und wird nur zusammen mit NPY sezerniert [LOPASCHUK et al., 2010; WILLIAMS et al., 2011].

Das AgRP ist ein Antagonist des im Gehirn lokalisierten MC4R [HAMANN et al., 2001; LOPASCHUK et al., 2010; STEFATER und SEELEY, 2010; CORANDER und COLL, 2011; WILLIAMS et al., 2011]. In dem es den MC4R blockiert, kommt es zu einer Appetitzunahme [HAMANN et al., 2001; STEFATER und SEELEY, 2010].

Ebenso wie bei NPY, ist die Expression von AgRP während des Fastens erhöht [LOPASCHUK et al., 2010].

Wird AgRP zentral verabreicht, so kommt es zur anhaltenden Nahrungsaufnahme, welche in Adipositas resultiert [LOPASCHUK et al., 2010].

Die Wichtigkeit von AgRP als orexigenes Signal wird in genetischen Modellen, in denen die AgRP-Neuronen selektiv ausgeschaltet wurden, demonstriert. Wichtige Folgen sind dabei eine reduzierte Nahrungsaufnahme, Körpergewichtsverlust und die Reduktion von Körperfett [LOPASCHUK et al., 2010].

Bei der menschlichen Adipositas sind erhöhte Spiegel von AgRP und Polymorphismen des menschlichen AgRP-Gens dokumentiert worden [LOPASCHUK et al., 2010].

Interessanterweise kommt es aber bei genetischer Ausschaltung von AgRP zu keinem Einfluss auf die Nahrungsaufnahme oder das Körpergewicht [STEFATER und SEELEY, 2010].

#### **3.2.2.4 Endocannabinoide**

Endocannabinoide sind eine Gruppe von sogenannten „lipid-signaling“ Molekülen, zu denen Fettsäureamide und Monoacylglycerole zählen. Zu den Fettsäureamiden zählen Anandamid und Oleoylethanolamin (OEA); zu den Monoacylglycerolen zählt 2-Arachidonoylglycerol (2-AG) [MACCARRONE et al., 2010].

Es gibt drei Cannabinoid-Rezeptoren – CB<sub>1</sub>, CB<sub>2</sub> und CB<sub>3</sub> [MACCARRONE et al., 2010]. Es besteht die Annahme, dass der orexigene Einfluss über zentrale Cannabinoid-1 (CB<sub>1</sub>-) Rezeptoren vermittelt wird [ROTHER und BRÜNING, 2007; MACCARRONE et al., 2010]. Der CB<sub>1</sub>-Rezeptor wird im ARC und im LHA exprimiert. Dies wird dadurch bestätigt, dass der CB<sub>1</sub>-R-Agonist Anandamid die Freisetzung von NPY in Gewebeentnahmen aus dem Hypothalamus erhöht, diese Wirkung aber durch einen selektiven Antagonisten des CB<sub>1</sub>-R abgeschwächt wird [LOPASCHUK et al., 2010; MACCARRONE et al., 2010].

Die CB<sub>1</sub>-R befinden sich auf den POMC/CART- und AgRP/NPY-Neuronen. Das deutet darauf hin, dass die Endocannabinoide an der Kontrolle der Nahrungsaufnahme und des Energieverbrauchs beteiligt sind [MACCARRONE et al., 2010].

Die Endocannabinoid-Spiegel im Hypothalamus steigen während der Nüchternperiode von Versuchsnagern an und sinken nach der Fütterung [LOPASCHUK et al., 2010; MACCARRONE et al., 2010].

Da die Biosynthese und Inaktivierung im Hypothalamus der Regulation durch Hormone unterliegt, reduziert Leptin die Endocannabinoid-Synthese, Ghrelin erhöht die Synthese [ROTHER und BRÜNING, 2007; MACCARRONE et al., 2010]. Andererseits erhöhen die Endocannabinoide auch die Freisetzung von Ghrelin aus dem Magen [MACCARRONE et al., 2010].

Ähnlich wie Ghrelin aktivieren sie die AMPK. Dies führt wahrscheinlich über die Hemmung von ACC und erniedrigten Malonyl-CoA-Spiegel im Hypothalamus zu einer vermehrten Nahrungsaufnahme [LOPASCHUK et al., 2010; MACCARRONE et al., 2010].

Die Bindung von Endocannabinoiden, welche aus den postsynaptischen Neuronen freigesetzt wurden, an präsynaptische CB<sub>1</sub>-R stimuliert die Bildung von Neuronen, die Melanin-konzentrierendes Hormon produzieren [MACCARRONE et al., 2010].

Endocannabinoide hemmen durch Bindung und Aktivierung des CB<sub>1</sub>R die Freisetzung von CART [MACCARRONE et al., 2010].

In jüngsten genetischen Studien mit CB<sub>1</sub>-Rezeptor defizienten Versuchsmäusen hatten diese einen reduzierten Appetit und waren resistent gegen nahrungsinduzierte Adipositas [LOPASCHUK et al., 2010].

In adipösen Tiermodellen (*ob/ob*-Mäuse und *db/db*-Mäuse) sind die hypothalamischen Konzentrationen von Endocannabinoiden pathologisch erhöht und die Leptingabe ermöglicht eine Reduktion dieser Überproduktion [MACCARRONE et al., 2010].

### **3.2.2.5 Adiponektin**

Adiponektin, auch bekannt als GBP28, ACRP („adipocyte complement-related protein“) oder AdipoQ, ist ein Hormon des weißen [LOPASCHUK et al., 2010] Fettgewebes [HOFMANN, 2006].

Bei einem Überschuss an Energie, bei Adipositas, meist in Verbindung mit einem Mangel an oder einer Resistenz gegen Leptin, bei Diabetes oder kardiovaskulären Erkrankungen [GANTEN und RUCKPAUL, 2006] ist die Sekretion von Adiponektin vermindert [HOFMANN, 2006]. Es wird daher umgekehrt proportional zur Körperfettmenge, v.a. zum viszeralen Fett synthetisiert [WOODS et al., 2004].

Verminderte Adiponektinspiegel wurden als prädiktiver Faktor für die Entstehung eines DM2 und kardiovaskulären Erkrankungen identifiziert [GANTEN und RUCKPAUL, 2006]. Durch Erniedrigung der Energieaufnahme bei diesen Personen kommt es zu einer Erhöhung der Adiponektinmenge im Blutplasma und dadurch zu einer Erhöhung der Insulinempfindlichkeit [HOFMANN, 2006].

Adiponektin stellt daher eine Verbindung zwischen Adipositas und Insulinresistenz dar [HOFMANN, 2006].

Es erniedrigt im Blutplasma die unveresterten Fettsäuren, da es die Fettsäureaufnahme und -oxidation durch die Skelettmuskulatur erhöht. Darüber hinaus fördert es den Abbau der intramuskulären Triglyceride [HOFMANN, 2006].



Adiponektinrezeptoren (AdipoR1 und AdipoR2) werden im Hypothalamus exprimiert, wobei beide Formen auf den POMC-Neuronen und NPY-Neuronen im ARC vorkommen [LOPASCHUK et al., 2010].

Im Muskel befindet sich der Adiponektinrezeptor 1 (AdipoR1), welcher mit dem Insulinrezeptor interagiert. Der AdipoR1 aktiviert die Tyrosinkinase des Insulinrezeptors wodurch es zu einer verstärkten Signalwirkung und Sensitivität des Insulins kommt [GANTEN und RUCKPAUL, 2006].

Die Möglichkeit von Adiponektin, Änderungen in der Energiehomöostase durch zentrale Einflüsse auszulösen, ist nicht genau geklärt. Einige Berichte deuten darauf hin, dass Adiponektin nicht die Blut-Hirn-Schranke überwinden kann [LOPASCHUK et al., 2010]. Es führt daher zur Sekretion von Substanzen wie Interleukin-6 in der Blut-Hirn-Schranke, um Einfluss auf das Nahrungsverhalten zu haben [GIBSON et al., 2010].

Genauso sind die Einflüsse nach zentraler Verabreichung nicht genau bekannt. Die zentrale Gabe erhöht die Expression von „uncoupling protein 1“ (UCP 1) im braunen Fettgewebe, begleitet von einer Erhöhung der Thermogenese und der Fettsäureoxidation – Effekte, die übereinstimmend mit der Erhöhung der negativen Energiebilanz sind. Außerdem erniedrigt die zentrale Gabe von Adiponektin durch die Aktivierung des AdipoR1 und des Insulinsignalweges die Nahrungsaufnahme. Trotzdem sind diese Auswirkungen fragwürdig, da während der Nüchternperiode die Adiponektinspiegel in der Cerebrospinalflüssigkeit erhöht sind und sich durch die Nahrungsaufnahme absenken - ein Schema, das den orexigenen Signalen gleichkommt [LOPASCHUK et al., 2010].

Im Gegensatz zur Förderung der negativen Energiebilanz, führt Adiponektin über den AdipoR1 und dadurch über die Aktivierung der AMPK im ARC zu einer Erhöhung der Nahrungsaufnahme, während Adiponektin-Knockout-Mäuse eine verminderte AMPK-Phosphorylierung im ARC, eine verminderte Nahrungsaufnahme, einen erhöhten Energieumsatz und eine Resistenz gegen nahrungsbedingte Adipositas aufzeigen [LOPASCHUK et al., 2010].

Diese zwei Punkte sind bis jetzt noch unklar und sind daher Themen von derzeitigen Untersuchungen [LOPASCHUK et al., 2010].

### **3.2.2.6 Melanin-Concentrating Hormone (MCH)**

Dieser Neurotransmitter [SCHUSDZIARRA und ERDMANN, 2010] hat einen orexigenen Einfluss [HAMANN et al., 2001]. Er wird im lateralen Hypothalamus, genauer im Nucleus accumbens shell (AcbSh) [SEARS et al., 2010], gebildet [MEISTER, 2007]. Es besteht aus 19 Aminosäuren [SEARS et al., 2010].

Die Expression von MCH steigt während der Nüchternphase [MEISTER, 2007; SEARS et al., 2010] oder bei Leptindefizienz an, was jedoch bei Behandlung mit Leptin rückgängig gemacht werden kann [SEARS et al., 2010].

Die intracerebroventriculäre Gabe von MCH erhöht die Nahrungsaufnahme [MEISTER, 2007].

MCH bindet an den SLC-1 Rezeptor, welcher weitläufig im ZNS verstreut ist [MEISTER, 2007].

Bei adipösen Versuchsmäusen ist die Expression des MCH-Gens wesentlich höher als bei normalgewichtigen Tieren. Bei einer Zerstörung dieses Gens kommt es zu einem schlanken Phänotyp mit erniedrigter Nahrungsaufnahme und auch einer Resistenz gegenüber der Entwicklung einer Adipositas [HAMANN et al., 2001].

MCH dürfte die gegenteilige Wirkung von  $\alpha$ -MSH zu haben und wirkt als Antagonist am MC4R [HAMANN et al., 2001].

### **3.2.2.7 Orexin A und B**

Diese Neurotransmitter [SCHUSDZIARRA und ERDMANN, 2010] haben einen orexigenen Effekt [HAMANN et al., 2001]. Sie sind auch bekannt als Hypokretin 1 und 2 [MEISTER, 2007].

Sie werden im dorsolateralen Hypothalamus [HOFMANN, 2006] bzw. im LH [MEISTER, 2007] gebildet. Orexin A besteht aus 33 Aminosäuren, Orexin B aus 28 Aminosäuren. Sie sind parakrin wirkende Neurotransmitter [HOFMANN, 2006].

Sie bewirken ein gesteigertes Hungergefühl und daher eine erhöhte Nahrungsaufnahme. Beim Fasten, bei Gewichtsverlust (durch Verringerung der Fettspeicher und daher durch Erniedrigung der Leptinkonzentrationen) oder im Falle eines unkontrollierten insulinpflichtigen Diabetes werden die Orexine, ebenso wie NPY, vermehrt gebildet [RAUCH et al., 2000; HOFMANN, 2006].

Durch die Bindung von Leptin an seinen Rezeptor kommt es, wie bei NPY, zu einer erniedrigten Sekretion von Orexin [HOFMANN, 2006].

Die Orexine binden an die Rezeptoren OX-R1 und OX-R2 [MEISTER, 2007].

Injektion von Orexin A in den lateralen Ventrikel von Versuchsratten erhöht die Nahrungsaufnahme [RAUCH et al., 2000].

### **3.2.2.8 $\beta$ -Endorphin**

Es entsteht so wie  $\alpha$ -MSH, ACTH, die Lipotropine und Methionin-Enkephalin aus POMC [HOFMANN, 2006].

Endorphine bewirken nicht nur Schmerzhemmung und Euphorie, sondern vermindern die Nahrungsaufnahme und die Motilität des GIT. Das bedeutet, dass Hyper- oder Hypophagie auch Folgen von veränderten Spiegeln an Endorphinen sein können [TILL, 1999].

### **3.2.2.9 Galanin**

Galanin ist ein Neurotransmitter [SCHUSDZIARRA und ERDMANN, 2010] aus 29 Aminosäuren. Es wird von einer großen Zahl an Neuronen produziert, u.a. im ARC, in den dorsomedialen und paraventricularen Nuclei und im LH [MEISTER, 2007].

Neben dem Einfluss auf die Homöostase hat Galanin Wirkungen auf den Schmerz, das Lernen und das Gedächtnis [LAWRENCE und FRALEY, 2011].

Seine Rezeptoren sind Gal1R, Gal2R und Gal3 [LAWRENCE und FRALEY, 2011].

Nach intraventriculärer oder intrahypothalamischer Injektion stimuliert es die Nahrungsaufnahme von sattgefressenen Versuchsratten [MEISTER, 2007].

Im Vergleich zu NPY ist die Nahrungsaufnahme, induziert durch Galanin, schwächer und dauert kürzer an. Bei der Futteraufnahme wird Fett vorgezogen [MEISTER, 2007].

## 4 Einfluss der Psychopharmaka auf das Körpergewicht

Psychopharmaka sind Arzneistoffe, die psychopathologische Symptome und psychische Krankheiten beheben oder vermindern sollen. Die Unterteilung erfolgt nach den psychopathologischen Symptomen, die verändert werden sollen [GÖTHERT et al., 2005].

Zu den Psychopharmaka zählen im engeren Sinn Neuroleptika, Antidepressiva, Stimmungsstabilisatoren, Tranquillantien, Stimulantien [GÖTHERT et al., 2005], Hypnotika, Antidementiva und Entzugs- und Entwöhnungsmittel [LAUX, 2010]; im weiteren Sinn zählen dazu jegliche chemische Verbindungen, die einen Angriffspunkt im ZNS haben und damit psychische Vorgänge verändern können [GÖTHERT et al., 2005].

Die Wirkungen der Psychopharmaka beruhen darauf, dass sie in Grundprozesse der Synapsen eingreifen, d.h. sie verändern als Agonisten, Partialagonisten oder Antagonisten die Wirkungen von Neurotransmittern, Rezeptoren und Transportsystemen. Sie können entweder die Freisetzung oder die Inaktivierung von Neurotransmitter beeinflussen. Aber auch einzelne Schritte der intrazellulären Signalübertragung können von ihnen verändert werden [GÖTHERT et al., 2005; HIMMERICH et al., 2005]. Die von ihnen beeinflussten Transmittersysteme wirken jedoch nicht nur auf Psyche, sondern regeln auch den Hormonhaushalt und die Motorik. Daher kommt es nicht nur zu den erwünschten Wirkungen auf die Psyche, sondern auch zu den vielen Nebenwirkungen [GÖTHERT et al., 2005], wie z.B. Gewichtszunahme oder –abnahme.

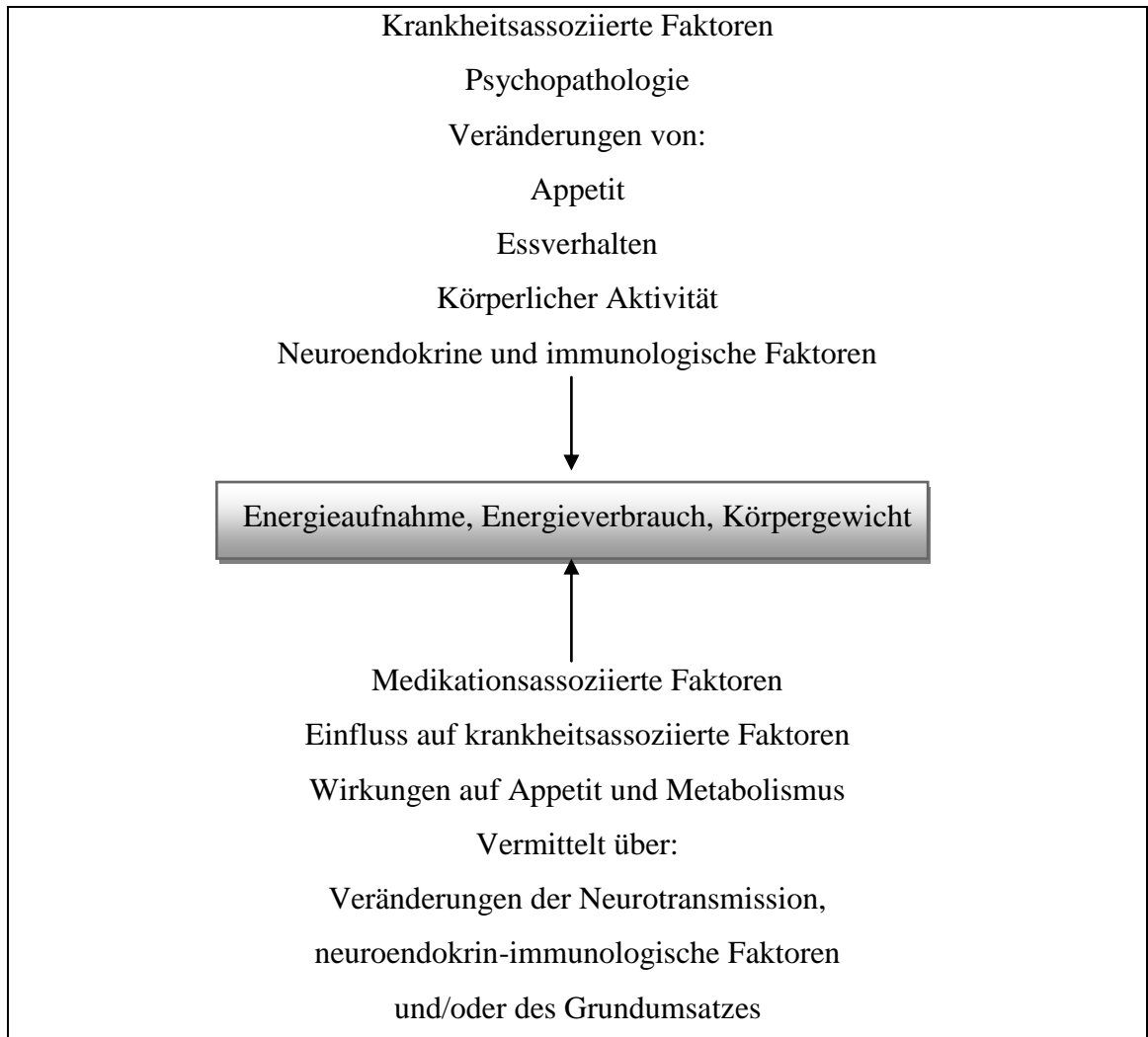
Hauptsächlich betroffen sind die Transmittersysteme der Monoamine. Da Serotonin und Histamin appetithemmend wirken, kann die Blockade ihrer Rezeptoren wichtig für die appetitsteigernde Wirkung sein. Im Gegensatz dazu führt oft eine erhöhte Verfügbarkeit von Serotonin und/oder Noradrenalin zu einer Gewichtsabnahme, wie dies der Fall bei Antidepressiva ist, die die Wiederaufnahme des Transmitters aus dem synaptischen Spalt hemmen [HIMMERICH et al., 2005].

Aber auch andere Neuropeptide, die in die Regulation der Nahrungsaufnahme eingebunden sind, könnten durch Psychopharmaka beeinflusst werden. Dazu gehören: [HIMMERICH et al., 2005]

- Leptin
- Orexin A und B
- Ghrelin

Gewichtssteigernde Psychopharmaka haben kaum Einfluss auf die Synthese von Leptin. Allerdings führen einige Neuroleptika, v.a. Clozapin und Olanzapin, schon kurz nach Behandlungsbeginn zu einem starken Anstieg der Leptinkonzentration im Serum. Da es sich bei Leptin um ein anorexigenes Hormon handelt, es aber zu einer Appetitzunahme kommt, handelt es sich vermutlich um eine Gegenregulation. Es besteht die Annahme, dass möglicherweise der hemmende Einfluss dieser Neuroleptika auf die Histaminrezeptoren eine Rolle spielt [HIMMERICH et al., 2005].

Durch die verstärkten Forschungen auf diesem Gebiet zeigte sich, dass viele Faktoren an diesem Prozess beteiligt sind: Neurotransmitter und individuelle Faktoren, wie life-style, Alter, Ernährung, Geschlecht, Veranlagung [WORMER, 2005].



**Abbildung 4-1: Beeinflussung des Körpergewichts. Die Veränderung des Körpergewichts wird durch mehrere Faktoren beeinflusst, u.a. durch krankheitsassoziierte Faktoren und medikationsassoziierte Faktoren [HIMMERICH et al., 2005].**

Berücksichtigt man die raren Studien zu Gewichtsveränderungen bei psychiatrischen Patienten zwischen 1838 und 2003, erkennt man drei Theorien [WORMER, 2005]:

- Ein Zeichen psychischer Erkrankungen sind starke Schwankungen des Körpergewichts
- Egal ob mit oder ohne Behandlung sind enorme Körpergewichtsschwankungen erkennbar
- Die Körpergewichtszunahme von psychiatrischen Patienten, mit oder ohne Therapie, ist ein prognostisch gutes Zeichen

Bei der Depression beispielsweise ist eine Verminderung des Appetits und eine Reduktion der Energieaufnahme ein typisches Symptom. Aber auch durch Wahnvorstellungen kann es zu einer veränderten Energieaufnahme kommen, wie etwa bei der wahnhaften Vorstellung, vergiftet zu werden, oder die Überzeugung bestimmte Nahrungsmittel in überdurchschnittlichen Mengen aufnehmen zu müssen [HIMMERICH et al., 2005].

Es kann daher auf zwei unterschiedlichen Wegen zu einer Körpergewichtszunahme kommen: entweder durch die pharmakodynamischen Wirkungen des Medikaments, welche in den meisten Fällen eine wesentliche Rolle spielt [HIMMERICH et al., 2005] oder durch die Widerspiegelung der Verbesserung des psychiatrischen Zustandes des Patienten [VANINA et al., 2002; HIMMERICH et al., 2005].

Eine Gewichtsveränderung, meist hervorgerufen durch eine Steigerung des Appetits, tritt v.a. unter der Therapie mit Neuroleptika, Antidepressiva und Stimmungsstabilisatoren auf [HIMMERICH et al., 2005]. Kommt es bei der Behandlung zu einer Gewichtszunahme, so kann dies zur Nichteinhaltung der Therapie und infolgedessen zur Verschlechterung der psychiatrischen Krankheit, aber auch zu adipositas-assoziierten Krankheiten führen [VANINA et al., 2002; HIMMERICH et al., 2005; HAN et al., 2008], die eine weitere Belastung für den Patienten darstellen [WORMER, 2005; MÜLLER et al., 2009; VESELINOVIĆ und HIMMERICH, 2010]. Während der Psychopharmakaeinnahme sollte ein Gewichtsmonitoring erfolgen, um eine Zunahme rechtzeitig erkennen und eingreifen zu können [WORMER, 2005].



	Vor Therapie	Nach 4 Wochen	Nach 8 Wochen	Nach 12 Wochen	¼- jährlich	jährlich
Anamnese	+					+
Gewicht (BMI)	+	+	+	+	+	
Hüftumfang	+					+
Nüchternnglucose	+			+		+
Lipide	+			+		+
Blutdruck	+			+		+

**Tabelle 4-1: Empfehlungen zum Monitoring des Gewichts und bestimmter metabolischer Parameter unter längerfristiger Behandlung mit Psychopharmaka [HIMMERICH et al., 2005]**

Tabelle 4-2 listet die Wirkstoffe und deren Einfluss auf das Körpergewicht auf. Kommt es bei mehr als zehn Prozent der Patienten zu einer Körpergewichtszunahme um mindestens 7% des Ausgangsgewichts, so spricht man von einer deutlichen Gewichtszunahme. In diese Kategorie gehören einige der trizyklischen Antidepressiva mit sedierender Wirkung, Mirtazapin (ein tetrazyklisches Antidepressivum), Lithium und Valproat (Stimmungsstabilisatoren), Clozapin und Olanzapin (Neuroleptika) [HIMMERICH et al., 2005; VESELINOVIĆ und HIMMERICH, 2010].

Bei anderen Substanzen kommt es ebenso häufig zur Gewichtszunahme, aber in geringerem Ausmaß [HIMMERICH et al., 2005].

Bei Wirkstoffen, die selektiv die Verfügbarkeit biogener Amine ansteigen lassen, kommt es selten zu einer Körpergewichtszunahme. Dazu zählen die Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI), die Monoaminoxidase-Inhibitoren (MAOI), Reboxetin, Venlafaxin, die Phasenprophylaktika Gabapentin, Lamotrigin und Topiramaten und die Neuroleptika Haloperidol, Ziprasidon und Aripiprazol [HIMMERICH et al., 2005].

Bei Substanzen, die keine gewichtssteigernden Wirkungen haben, kann es sogar zu einer, zumindest kurz- bis mittelfristigen, minimalen Gewichtsabnahme kommen, wie z.B. bei Fluoxetin, Venlafaxin oder Topiramaten. Einige Berichte deuten jedoch darauf hin, dass SSRIs und Venlafaxin auf längere Zeit zu einer deutlichen Körpergewichtszunahme führen [HIMMERICH et al., 2005].

Wirkstoff	Einfluss auf das Körpergewicht	Einteilung	Medikament
Antipsychotika (Neuroleptika)			
Haloperidol	+ <sup>1,2</sup>	Butyrophenone	Haldol
Pimozid	+	Butyrophenone	Orap
Clozapin	++++ <sup>1,2</sup>	Dibenzazepine	Leponex, Lanolept, Clozapin
Olanzapin	+++ <sup>1,2</sup>	Dibenzazepine	Zyprexa, Olanzapin
Quetiapin	++ <sup>1,2</sup>	Dibenzazepine	Seroquel, Quetiapin, Quetialan
Risperidon	+ <sup>1</sup> ; ++ <sup>2</sup>	Dibenzazepine	Risperdal, Aleptan, Risperidon
Ziprasidon	+ <sup>1,2</sup>	Dibenzazepine	Zeldox
Amisulprid	+ <sup>2</sup>		Solian
Aripiprazol	+ <sup>2</sup>		Abilify
Stimmungsstabilisatoren			
Valproate	++++ <sup>1,2</sup>		Convulex, Depakine
Lithium	+++ <sup>1,2</sup>		Neurolepsin, Quilonorm
Carbamazepin	++ <sup>1,2</sup>		Neurotop, Tegretol
Gabapentin	+ <sup>1,2</sup>		Gabapentin, Gabatal, Neurontin
Lamotrigin	Unklar <sup>1</sup> ; + <sup>2</sup>		Gerolamic, Lamictal, Lamotrigin
Topiramat	- <sup>1</sup> ; + <sup>2</sup>		Topomax, Topiramat

Antidepressiva			
Amitriptylin	++++ <sup>1,2</sup>	Trizyklisch	Saroten
Clomipramin	++ <sup>2</sup>	Trizyklisch	Anafranil
Moclobemid	+ <sup>2</sup>	MAOI	Aurorix
Mirtazapin	+++ <sup>1,2</sup>	Tetrazyklisch	Mirtabene, Mirtaron, Mirtel, Mirtazapin
Maprotilin	+++ <sup>2</sup>	Tetrazyklisch	Ludiomil
Citalopram	Unklar <sup>1</sup> ; + <sup>2</sup>	SSRI	Seropram, Pram, Citalopram
Fluoxetin	Unklar <sup>1</sup> ; + <sup>2</sup>	SSRI	Fluctin, Fluoxetin, Felicium, Fluxibene, Flux, Mutan
Sertralin	Unklar <sup>1</sup> ; + <sup>2</sup>	SSRI	Gladem, Tresleen, Adjuvin, Sertralin
Paroxetin	Nicht bekannt	SSRI	Seroxat, Ennos, Allenopar, Paroxat, Paroxetin
Fluvoxamin	Nicht bekannt <sup>1</sup> ; + <sup>2</sup>	SSRI	Floxyfral Trittico
Trazodon	Unklar		Efectin, Venlafab,
Venlafaxin	Keine Änderung	SSNRI	Venaxibene, Venlafaxin
Bupropion	-		Wellbutrin
Reboxetin	Keine Änderung		Edronax

**Tabelle 4-2: Gewichtsänderungen mit verschiedenen psychiatrisch wirkenden Substanzen. - = Verringerung, + = geringe Gewichtszunahme, ++ = moderate Gewichtszunahme, +++ = starke Gewichtszunahme, ++++ = sehr starke Gewichtszunahme [<sup>1</sup> VANINA et al., 2002; <sup>2</sup>HIMMERICH et al., 2005; LÜLLMANN et al., 2010; AUSTRIA CODEX]**

Die individuellen Gewichtsveränderungen variieren sehr stark: bei einem Teil der Patienten kommt es zu keiner oder kaum einer Gewichtszunahme, bei anderen kann es während weniger Monate zu einem Körpergewichtsanstieg um über 20% des

Ausgangsgewichts kommen [HIMMERICH et al., 2005; VESELINOVIC und HIMMERICH, 2010].

Die Körpergewichtszunahme ist eine Nebenwirkung der Kurzzeittherapie sowie der Langzeittherapie [VANINA et al., 2002], wobei sich die empirischen Untersuchungen auf die ersten drei Medikationsmonate beschränken. Über die längerfristigen Einflüsse auf das Gewicht ist relativ wenig bekannt [HIMMERICH et al., 2005, VESELINOVIC und HIMMERICH, 2010].

#### **4.1 Neuroleptika (Antipsychotika)**

Neuroleptika werden zur Beseitigung von Halluzinationen, Wahn und psychomotorische Erregung, zur Verminderung der affektiven Erregbarkeit und Vigilanz und zur Dämpfung des Antriebs, Spontanbewegungen, Ausdrucksmotorik [GÖTHERT et al., 2005] und Angst [MUTSCHLER et al., 2008] verwendet. Sie werden v.a. in der Erhaltungstherapie und Rezidivprophylaxe von schizophrenen Psychosen, psychotischen Symptomen anderer Krankheiten und Manien verwendet [GÖTHERT et al., 2005].

Neuroleptika sind Antagonisten der Dopamin- [GÖTHERT et al., 2005; MUTSCHLER et al., 2008] und Serotoninrezeptoren [MUTSCHLER et al., 2008; LÜLLMANN et al., 2010], aber auch für die Rezeptoren von Adrenalin, Noradrenalin und Histamin [LÜLLMANN et al., 2010].

Antipsychotika führen bei mehr als 50% der Patienten zu einer Gewichtszunahme [KHAZAAL et al., 2008].

Warum es zu einer Gewichtszunahme unter der Therapie von Antipsychotika kommt, ist bis heute nur unzureichend verstanden [MÜLLER et al., 2004; KIRK et al., 2009; MÜLLER et al., 2009; DENG et al., 2010].

In Studien wurde herausgefunden, dass bei Therapie mit Clozapin, Olanzapin und Risperidon die Patienten mit niedrigem Gewicht zu Beginn der Therapie mehr zunahmen als Patienten mit höherem Anfangsgewicht. Trotzdem wurde die Beziehung zwischen dem Anfangsgewicht und einer Körpergewichtszunahme in diesem Sinne in keiner weiteren Studie wiederholt [MÜLLER et al., 2004].

Die Einflüsse von Neuroleptika auf das Körpergewicht stehen in Beziehung mit der Blockade des anticholinergen [VANINA et al., 2002], serotonergen, histaminergen [VANINA et al., 2002; HAN et al., 2008; VESELINOVIĆ und HIMMERICH, 2010], dopaminergen, noradrenergen und adrenergen [HAN et al., 2008; VESELINOVIĆ und HIMMERICH, 2010] Systems, welche alle eine Rolle in der Regulation der Nahrungsaufnahme spielen [VANINA et al., 2002].

Einige der Neuroleptika, welche zu einer geringen Körpergewichtszunahme führen, agieren hauptsächlich an den D<sub>2</sub>-Rezeptoren. Antipsychotika, die zu einer starken Gewichtszunahme führen, agieren nicht nur an den D<sub>2</sub>-Rezeptoren, sondern haben auch Affinität zu anderen Rezeptoren, wie 5-HT<sub>2C</sub>-Rezeptoren und H<sub>1</sub>-Rezeptoren. In einigen Studien wurde herausgefunden, dass 5-HT<sub>2C</sub>-Rezeptor-Antagonisten die mahlzeitenreduzierende Wirkung der 5-HT<sub>2C</sub>-Rezeptor-Agonisten abschwächen können [KIRK et al., 2009].

Olanzapin und Clozapin, welche sehr oft zu einer starken Gewichtszunahme führen, sind Antagonisten der Serotoninrezeptoren [VESELINOVIĆ und HIMMERICH, 2010].

Die gewichtssteigernde Wirkung der Neuroleptika korreliert signifikant mit der (in vitro) gemessenen Affinität zu den 5-HT<sub>2C</sub>-Rezeptoren. Zum Beispiel führt Amisulprid zu kaum einer Zunahme des Körpergewichts und es hat fast keine Affinität zu diesem Rezeptortyp. Hingegen führt Ziprasidon zu einer geringen Gewichtszunahme, obwohl es eine hohe Affinität zu diesem Rezeptor hat [KIRK et al., 2009; VESELINOVIĆ und HIMMERICH, 2010].

In einer Metaanalyse von Allison et al. von 81 Studien an denen insgesamt 30.000 Patienten [WORMER, 2005] mit einer 10-wöchigen Therapie teilnahmen, reicht das Gewichtsspektrum von einer Gewichtsneutralität unter Ziprasidon bis hin zu einer Körpergewichtszunahme von über 4 kg unter Clozapin und Olanzapin. In der Kontrollgruppe ohne Neuroleptika kam es zu einer Zunahme von nur 1 kg, in der Placebogruppe kam es sogar zu einer Gewichtsabnahme [ALLISON et al., 1999].

In einer Untersuchung von Kroeze et al., basierend auf der Metaanalyse von Allison et al., konnte gezeigt werden, dass eine signifikante Korrelation zwischen der Affinität eines Neuroleptikums zum  $H_1$ -Rezeptor und dem Grad der Körpergewichtszunahme besteht. Antipsychotika mit hoher Affinität zum  $H_1$ -Rezeptor führen öfter zu einer Gewichtszunahme, als Neuroleptika mit einer geringen Affinität zu diesem Rezeptor [KROEZE et al., 2003; VESELINOVIĆ und HIMMERICH, 2010]. Es konnten hierbei von 17 untersuchten Neuroleptika 15 der Gruppe der orexigenen bzw. der anorexigenen Neuroleptika zugeordnet werden [VESELINOVIĆ und HIMMERICH, 2010].

Neuroleptikum	Affinität zum $H_1$ -Rezeptor (nM)	Orexigene Wirkung
Clozapin	9	++++
Olanzapin	13	+++
Quetiapin	40	++
Risperidon	80	+/-
Ziprasidon	150	-
Haloperidol	2000	-
Aripiprazol	3000	-

**Tabelle 4-3: Korrelationen der Affinität eines Neuroleptikums und des  $H_1$ -Rezeptors und der daraus resultierende gewichtssteigernde Effekt. Je niedriger die Werte der mittleren inhibitorischen Konzentration ( $IC_{50}$ ), desto größer ist die Affinität zum Rezeptor [KIM et al., 2007; VESELINOVIĆ und HIMMERICH, 2010].**

Diese Annahmen wurden untermauert durch eine Studie von Han et al., in der die Expression von  $H_1$ -Rezeptoren im Gehirn von Versuchsratten nach Kurzzeit- und

Langzeit-Behandlung von Olanzapin, Aripiprazol und Haloperidol verglichen wurde. Es kam dabei zu einer signifikanten down-Regulation der Expression von  $H_1$ -Rezeptor mRNA nach einer und zwölf Behandlungswochen mit Olanzapin im VMH und ARC. Die Behandlung mit Aripiprazol und Haloperidol hatte keinen Einfluss auf die Expression der  $H_1$ -Rezeptor mRNA. Die Expression der  $H_1$ -Rezeptor mRNA im VMH und ARC zeigte negative Korrelationen mit der Körpergewichtszunahme nach einer und zwölf Behandlungswochen, während die Expression der  $H_1$ -Rezeptor mRNA im ARC zusätzlich eine negative Korrelation mit der Nahrungsaufnahme und der Fettmasse aufwies [HAN et al., 2008].

In dieser Studie hatten die mit Olanzapin behandelten Versuchsratten eine signifikante Körpergewichtserhöhung während der ersten 8 Behandlungswochen. Das erhöhte Körpergewicht wurde während der letzten vier Wochen annähernd gehalten [HAN et al., 2008].

Die in der Körpergewichtsregulation beteiligte AMPK wurde in einer Studie von Kim et al. als Schlüsselenzym bei der antipsychotikainduzierten Gewichtszunahme identifiziert. Kim et al. untersuchten, ob es bei orexigenen Neuroleptika ebenfalls zu einer erhöhten AMPK-Aktivität kommt wie bei der Körpergewichtsregulation durch orexigene Faktoren. In Gewebsschnitten von Mäusehypothalami wurden bei den orexigenen Neuroleptika Clozapin, Olanzapin und Quetiapin erhöhte Konzentrationen der Phospho-AMPK nachgewiesen. Risperidon, Ziprasidon, Haloperidol und Aripiprazol, welche geringe orexigene Wirkungen haben, erhöhten die AMPK nicht. Die erhöhte Phosphorylierung der AMPK wurde innerhalb der ersten fünf Minuten nach Einnahme von Clozapin oder Olanzapin beobachtet. Diese Wirkungen waren jedoch nur im Hypothalamus nachzuweisen [KIM et al., 2007].

Die durch Leptin verminderte hypothalamische AMPK-Aktivität, wird durch Clozapin wieder erhöht [KIM et al., 2007].

Die Untersuchung von Han et al. wurde in dieser Studie bestätigt; Histamin deaktiviert die AMPK, d.h., wenn man den Rezeptor blockiert, dann steigt ihre Aktivität. Knockt man den Rezeptor raus, dann wirken die  $H_1$ -Blocker nicht mehr aktivierend. Wurde

daher H<sub>1</sub>-Rezeptor-Knock out Mäusen Clozapin verabreicht, blieb die Phosphorylierung der AMPK aus [KIM et al., 2007].

Die histaminerge Wirkung wird aber von anderen Neurotransmittern, wie z.B. von Serotonin, Dopamin, Noradrenalin, etc. beeinflusst, bzw. wirkt Histamin auch auf die serotonergen, dopaminergen, etc. Systeme, welche ebenfalls durch Neuroleptika beeinflusst werden [VESELINOVIĆ und HIMMERICH, 2010].

Die einzelnen antipsychotischen Medikamente unterscheiden sich im Zeitpunkt und im Ausmaß der Gewichtszunahme. Erhöhtes Körpergewicht ist vor allem in der Langzeitbehandlung von niedrig potenten klassischen Neuroleptika und den atypischen Neuroleptika Clozapin und Olanzapin problematisch [VANINA et al., 2002].

Zwischen der verabreichten Dosis von Clozapin bzw. Olanzapin und dem Grad der Körpergewichtszunahme dürfte laut einer Metaanalyse eine positive Korrelation bestehen, aber die Beziehung zwischen der Tagesdosis und der Zunahme ist noch unklar [VESELINOVIĆ und HIMMERICH, 2010], wobei es bei niedrigeren Dosen zu einer höheren Gewichtszunahme kommt [MÜLLER et al., 2004]. Bei den anderen Neuroleptika gibt es bisher kein sicheres Wissen um diese Beziehung [MÜLLER et al., 2004; VESELINOVIĆ und HIMMERICH, 2010].

Im Vordergrund der Therapie sollte jedoch immer die antipsychotische Wirksamkeit stehen [WORMER, 2005].



#### **4.1.1 Klassische Neuroleptika**

Zu den klassischen (älteren) Antipsychotika gehören die Phenothiazine, die Phenothiazin-Analoga, Butyrophenone und Diphenylbutylpiperidine [MUTSCHLER et al., 2008].

##### Chlorpromazin

Chlorpromazin zählt zu den Phenothiazinen. Da es verschiedene Neurotransmitterrezeptoren blockiert, ist sein Wirkungsspektrum sehr breit [MUTSCHLER et al., 2008] und daher auch sein Nebenwirkungsspektrum.

Chlorpromazin beeinflusst das Wärmezentrum, wodurch es zu Störungen der Wärmeregulation kommt: bei niedrigerer Umgebungstemperatur kann es zu Hypothermie und durch erhöhte Außentemperatur kann es zu Hyperthermie führen [MUTSCHLER et al., 2008].

In einer Studie, in der Patienten mit Chlorpromazin behandelt wurden, kam es zu einer erhöhten Nahrungsaufnahme und zu einer Körpergewichtszunahme von 4 kg während einer dreimonatigen Therapie [VANINA et al., 2002].

#### **4.1.2 Atypische Neuroleptika**

Zu den atypischen Neuroleptika zählen die trizyklischen atypischen Neuroleptika, die Benzamide, Risperidon, Ziprasidon und Aripiprazol [MUTSCHLER et al., 2008].

Atypische Neuroleptika haben weniger Nebenwirkungen als die klassischen. Trotzdem haben sie großen Einfluss auf das Körpergewicht und können zu einer Hyperglykämie oder einem Diabetes mellitus Typ 2 führen ([VANINA et al., 2002; MATHEWS und MUZINA, 2007].

#### **4.1.2.1 Clozapin**

Clozapin zählt zu der Gruppe der trizyklischen atypischen Neuroleptika [VANINA et al., 2002].

Clozapin entfaltet seine Wirkungen als Antagonist des 5HT<sub>2C</sub>-Rezeptors und des H<sub>1</sub>-Rezeptors [VANINA et al., 2002].

Clozapin kann das Glucosegleichgewicht durch veränderte Sekretion oder Verwendung von Insulin und GH beeinflussen. Bei Patienten, welche mit Clozapin behandelt wurden, kam es zu abnormalen Glucosetoleranzen [VANINA et al., 2002].

Clozapin hat einen großen körperlengewichtserhöhenden Effekt. In einer retrospektiven Studie kam es zu einer durchschnittlichen Körpergewichtszunahme von 8 kg während der Einnahme von Clozapin. Die Patienten nahmen während der ersten Behandlungsmonate mehr an Gewicht zu als in den Folgejahren, in denen es nur mehr zu einer verlangsamten Körpergewichtszunahme kam [VANINA et al., 2002].

Dazu kam es auch in einer anderen Studie, an der 1190 Patienten mit Schizophrenie teilnahmen. Unter der Langzeittherapie kam es nach sechs Wochen bei 15% der teilnehmenden Patienten zu einem Anstieg von 7% des ursprünglichen Körpergewichts. Bis zum Ende der Therapie nach 60 Wochen blieb das Gewicht stabil [WORMER, 2005].

#### **4.1.2.2 Olanzapin**

Olanzapin zählt wie Clozapin zu den trizyklischen atypischen Neuroleptika.

Olanzapin blockiert die Aktivität des serotonergen 5HT<sub>2</sub>, muskarinischen, cholinergen, histaminergen H<sub>1</sub> [VANINA et al., 2002; CASE et al., 2010],  $\alpha$ -adrenergen und der dopaminergen D<sub>1</sub> und D<sub>2</sub> Rezeptoren [VANINA et al., 2002].

Olanzapin hat einen starken Einfluss auf das Körpergewicht: mehr als 94% der Patienten, die mit Olanzapin behandelt werden, leiden unter dieser Nebenwirkung.

Mehrere Studien dokumentierten, dass Olanzapin-behandelte Patienten im Schnitt 12 kg während einer einjährigen Behandlung zunahmen. Allerdings kam es in einer retrospektiven Studie mit 100 Patienten zu einer durchschnittlichen Gewichtszunahme von 2 kg während sechs Monaten [VANINA et al., 2002].

In einer anderen Studie wurde herausgefunden, dass die Gewichtszunahme bei Behandlung mit Olanzapin durch erhöhte Körperfettmasse und nicht durch Anstieg des Körperwassers verursacht wurde [MÜLLER et al., 2004].

Case et al. kamen in ihrer Studie zu der Erkenntnis, dass es keine gleichbleibende Korrelation zwischen den Appetitveränderungen und Gewichtsveränderung während der Therapie mit Olanzapin gibt [CASE et al., 2010].

## **4.2 Stimmungsstabilisatoren (Phasenprophylaktika)**

Sie werden v.a. in der Behandlung bipolarer Störungen eingesetzt. Sie beheben oder vermindern die bei dieser Krankheit extremen Stimmungsschwankungen. Lithium wirkt zusätzlich noch gegen Manien [GÖTHERT et al., 2005].

Die meisten Stimmungsstabilisatoren, wie Lithium, Valproinsäurederivate, Carbamazepin, Gabapentin und Lamotrigin können eine Körpergewichtszunahme herbeiführen, wobei die Valproinsäurederivate den stärksten Einfluss darauf haben. Topiramat führt im Gegensatz dazu zu einer Gewichtsabnahme [VANINA et al., 2002].

### **4.2.1 Lithium**

Die Körpergewichtszunahme ist eine häufige Nebenwirkung in der Langzeitbehandlung mit Lithium. Bei 46 von 70 Patienten, die Lithium für sechs Jahre einnahmen, kam es zu einer mittleren Gewichtszunahme von 10 kg. Die Patienten, die bei Beginn der Therapie schon adipös waren, waren anfälliger für die Gewichtszunahme [VANINA et al., 2002].

In einer anderen Studie, an der 21 Lithium-behandelte Patienten teilnahmen, kam es bei 11 Patienten zu einer Zunahme von 4 kg [VANINA et al., 2002].

Die Mechanismen der Lithium-induzierten Körpergewichtszunahme ohne Hypothyreodismus sind nicht bekannt. Einige Erklärungen wurden aufgestellt. Lithium erhöht oft den Durst und könnte dadurch den Konsum von hoch-kalorischen Getränken fördern. Lithium-induzierte Ödeme können ebenfalls einen Beitrag zur Gewichtszunahme leisten. Kontroverse Daten deuten auf eine vermehrte Einlagerung von Kohlenhydraten und Fetten hin. Lithium-induzierter Hypothyreodismus kann auch eine Körpergewichtszunahme erklären [VANINA et al., 2002].

#### **4.2.2 Valproate und Derivate**

Die Valproate und ihre Derivate sind die Stimmungsstabilisatoren mit der signifikantesten Körpergewichtszunahme mit einem Durchschnitt von 8 bis 14 kg und einer Häufigkeit von 8 bis 59%. Von 63 Valproinsäure-behandelten Erwachsenen nahmen 36 mehr als 4 kg während der Pharmakotherapie zu, während das Gewicht bei 27 Patienten stabil blieb [VANINA et al., 2002].

Die Körpergewichtszunahme kann durch erhöhte Nahrungsaufnahme, erniedrigten Energieumsatz und reduzierte Thermogenese erklärt werden. Die Fettansammlungen, die durch die Einnahme von Valproat zustande kommen, sind sehr schwer durch diätetische Maßnahmen wegzubekommen. Valproinsäure könnte die Plasmalipidkonzentrationen erhöhen - diese Erhöhungen sind assoziiert mit einer Körpergewichtszunahme [VANINA et al., 2002].

### 4.2.3 Carbamazepin

Carbamazepin ist weniger mit einer Körpergewichtszunahme assoziiert. In einer Stichprobe von 24 Patienten kam es zu einer signifikanten Gewichtszunahme bei den Patienten, die depressiv waren. In einer Untergruppe von Patienten mit bipolarer Störung kam es zu keinen signifikanten Änderungen. Es ist daher möglich, dass eine Gewichtszunahme mehr von der Stimmung als vom Medikament abhängig ist [VANINA et al., 2002].

Die Informationen über die Anregung des Appetits sind kontrovers: Bei Patienten die von Lithium auf Carbamazepin umgestellt wurden, kam es zu einer Körpergewichtszunahme kombiniert mit einer geringen Appetitserhöhung. In einer anderen Studie kam es zu Beginn der Einnahme von Carbamazepin zu einer abrupten Zunahme des Appetits und des Körpergewichts [VANINA et al., 2002].

### 4.2.4 Topiramat

Im Gegensatz zu den anderen Stimmungsstabilisatoren führt Topiramat zu einer Gewichtsabnahme. Bei 40 Patienten, welche Topiramat als Supplement zu anderen antiepileptischen Medikamenten bekamen, kam es zu einer durchschnittlichen Abnahme von 3 bis 8 kg. Der Austausch von Topiramat statt Valproat war mit einem Verlust von 7 bis 11 kg assoziiert [VANINA et al., 2002].

Körpergewichtsveränderungen unter der Einnahme von Topiramat könnten dosisabhängig sein. In einigen Studien betrug die mittlere Abnahme zwischen 1,6 kg in der niedrig-dosierten Gruppe und 6,5 kg in der hoch-dosierten Gruppe [VANINA et al., 2002].

### 4.3 Antidepressiva (Thymoleptika)

Sie sind die wichtigsten Medikamente in der Behandlung von affektiven Störungen. Sie steigern eine gesenkte Grundstimmung und beseitigen in geringem Maße depressive Wahngedanken. Einige sind antriebssteigernd, andere wirken dämpfend bei psychomotorischer Unruhe [GÖTHERT et al., 2005].

Werden mehrere Antidepressiva kombiniert, so können sie angstlösende (anxiolytische) Wirkung haben und werden in der Behandlung von Zwangs- und Essstörungen eingesetzt. Sie werden in der Erhaltungstherapie, aber auch in der prophylaktischen Therapie eingesetzt [GÖTHERT et al., 2005].

Alle Antidepressiva hemmen die Inaktivierung von Serotonin und Noradrenalin, in dem sie die Wiederaufnahme in die präsynaptischen Nervenendigungen hemmen. Sie können aber auch als Antagonisten der Rezeptoren wirken [LÜLLMANN et al., 2010].

Die meisten Antidepressiva sind mit einer Körpergewichtszunahme assoziiert. Antidepressiva können den Appetit steigern und führen zu einem „Craving“ von Kohlenhydraten. Die Tendenz unter Antidepressiva-Therapie an Gewicht zuzunehmen, kann mit einem verbesserten Appetit und stärker belohnungswirksamen Nahrungsaufnahmestrukturen, welche die Symptome der Depression vermindern, zusammenhängen [VANINA et al., 2002]. Sie führen aber auch zu Mundtrockenheit [MUTSCHLER et al., 2008], so dass die Tendenz besteht, vermehrt hochkalorische Getränke aufzunehmen.

Trizyklische Antidepressiva verursachen öfter eine Gewichtszunahme als Monoaminoxidase-Hemmer. „New-generation“-Antidepressiva sind sowohl mit einer Gewichtszunahme als auch mit einer –abnahme assoziiert [VANINA et al., 2002].

### 4.3.1 Trizyklische Antidepressiva

Zu den trizyklischen Antidepressiva zählen Clomipramin und Amitriptylin [MUTSCHLER et al., 2008].

Trizyklische Antidepressiva hemmen durch Blockade der jeweiligen Rezeptoren die Wiederaufnahme von Noradrenalin und/oder Serotonin. Es kommt dadurch zu einer verstärkten Wirkung der noradrenergen und/oder serotonergen synaptischen Übertragung [GÖTHERT et al., 2005]. Sie blockieren aber auch die H<sub>1</sub>-Rezeptoren [DESHMUKH und FRANCO, 2003].

Trizyklische Antidepressiva verursachen häufig eine Gewichtszunahme. Anticholinerge Aktivitäten wurden als mögliche Mechanismen für die Gewichtszunahme in Betracht gezogen, da es zu einem trockenen Mundgefühl führt, was eine vermehrte Aufnahme von hochkalorischen Getränken zur Folge hat. Auch ein „craving“ nach Süßigkeiten konnte bei Patienten, die Amitriptylin, Nortriptylin und Imipramin einnahmen, beobachtet werden [VANINA et al., 2002].

#### Amitriptylin

In einer Studie an der 51 Amitriptylin-behandelte Frauen teilnahmen, kam es zu einer durchschnittlichen Gewichtszunahme von 4 kg. In einer anderen Studie betrug die mittlere Zunahme 7 kg und 73% der Studienteilnehmer berichteten von einer Zunahme des Verlangens nach Süßigkeiten [VANINA et al., 2002].

### 4.3.2 Monoaminoxidase – Inhibitoren (MAOIs)

Sie sind effektiv gegen Depressionen und Angst [DESHMUKH und FRANCO, 2003].

MAOIs hemmen irreversibel die Subtypen der Enzyms Monoaminoxidase (MAO-A und MAO-B). Durch MAO-A werden Noradrenalin und Serotonin abgebaut [GÖTHERT et al., 2005].

Bei MAOIs, v.a. bei Tranylcypromin, dürfen keine tyraminreichen Nahrungsmittel verzehrt werden, um schweren hypertensiven Krisen oder Herzrhythmusstörungen vorzubeugen [GÖTHERT et al., 2005].

MAOIs führen weniger zu einer Körpergewichtszunahme als die trizyklischen Antidepressiva [VANINA et al., 2002].

Die verschiedenen MAOIs haben einen unterschiedlichen Einfluss auf den Appetit [VANINA et al., 2002].

### **4.3.3 Selektive Serotonin Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI)**

Zu den SSRI zählen Citalopram, Fluoxetin, Fluvoxamin, Paroxetin und Sertralin [MUTSCHLER et al., 2008].

SSRIs blockieren selektiv die Wiederaufnahme von Serotonin in die präsynaptischen Nervenendigungen [VANINA et al., 2002; KHAWAM et al., 2006], dadurch kommt es zu einer erhöhten Serotonin-Konzentration im präsynaptischen Spalt [LÜLLMANN et al., 2010]. Da sie die Konzentration an Serotonin erhöhen, ist es möglich, dass SSRIs zu einer reduzierten Aufnahme von Kohlenhydraten führen. Mit der Einnahme von SSRIs kommt es zu einer minimalen Körpergewichtszunahme und Verminderung des Appetits. Die Einflüsse der SSRIs auf das Gewicht sind noch nicht vollständig erklärt [VANINA et al., 2002].

#### **4.3.3.1 Fluoxetin**

In einer Placebo-kontrollierten Studie mit 832 Patienten mit Langzeittherapie kam es unter Fluoxetin zu keiner signifikanten Gewichtszunahme. Nach 38 Wochen hatten die mit Fluoxetin behandelten Patienten 2 kg zugenommen, im Vergleich zur Placebo-behandelten Gruppe, in der die Patienten 2,5 kg zugenommen hatten [VANINA et al., 2002].



#### **4.3.3.2 Citalopram**

Citalopram hat geringe hemmende Wirkungen auf die Noradrenalin- und Dopamin-Wiederaufnahme und eine geringe Affinität für H<sub>1</sub>-Rezeptoren [KHAWAM et al., 2006].

Bei Behandlung mit Citalopram kommt es zu keinen signifikanten Gewichtszunahmen. In einer placebo-kontrollierten Studie mit 1000 Kurzzeit-therapierten Patienten kam es zu einem mittleren Gewichtsverlust von 0,5 kg im Vergleich zu einer Gewichtszunahme von 0,2 kg in der Placebogruppe. Während sechs Monaten Behandlung mit Citalopram war die mittlere Körpergewichtszunahme weniger als 1 kg; über eine einjährige Periode kam es zu einer Zunahme von weniger als 1,5 kg [VANINA et al., 2002].

#### **4.3.4 Tetrazyklische Antidepressiva**

Zu den tetrazyklischen Antidepressiva gehören Maprotilin und Mirtazapin [MUTSCHLER et al., 2008].

##### Mirtazapin

Mirtazapin erhöht die Noradrenalin- und Serotoninfreisetzung und blockiert die 5-HT<sub>2</sub>- und 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptoren [VANINA et al., 2002] und die H<sub>1</sub> Rezeptoren [DESHMUKH und FRANCO, 2003].

Mirtazapin ist mit einer Zunahme des Appetits und des Körpergewichtes, mit einem trockenen Mund [VANINA et al., 2002] und einem „craving“ nach Kohlenhydraten [KHAWAM et al., 2006] assoziiert. Die Mechanismen dafür sind nicht geklärt [VANINA et al., 2002].

Eine durchschnittliche Zunahme von 2 kg nach sechs Behandlungswochen sind beschrieben worden. Eine dosis-abhängige Beziehung zwischen Mirtazapin und einem erhöhten Appetit und Gewicht sind aufgezeigt worden [VANINA et al., 2002].

#### **4.3.5 Andere Antidepressiva**

##### Bupropion

Bupropion blockiert schwach die postsynaptische Aufnahme von Serotonin und Noradrenalin und hemmt die präsynaptische Wiederaufnahme [DESHMUKH und FRANCO, 2003].

Bupropion war in einer dreimonatigen Studie mit 58 depressiven Patienten mit einer mittleren Gewichtsabnahme von 3 kg assoziiert. 42 Patienten, welche sich über eine Zunahme des Appetits und/oder des Körpergewichts bei früheren Antidepressiva-Therapien beklagt hatten, verloren im Schnitt 4 kg an Gewicht [VANINA et al., 2002].

## 5 Empfehlungen für die Praxis – Schlussbetrachtung

Unabhängig davon, welches Psychopharmakon verabreicht wird, kann eine Körpergewichtszunahme positiv beeinflusst werden. Dies zeigt eine Studie, in der Patienten, die Neuroleptika einnahmen, mit einer zusätzlichen Verhaltenstherapie behandelt wurden; sie konnten ihr Übergewicht langfristig (63 Monate) halbieren bzw. stabilisieren. Die Vergleichsgruppe ohne Verhaltenstherapie zeigte hingegen ein schwankendes Körpergewicht [WORMER, 2005].

Kam es bereits bei früheren Psychopharmaka-Therapien zu einer erheblichen Gewichtszunahme, so sollten bereits im Vorfeld diätetische Maßnahmen eingeleitet werden, oder eventuell zusätzlich gewichtsreduzierende Pharmaka verabreicht werden. Hierbei sollte aber bedacht werden, dass es derzeit keine ausreichenden Erkenntnisse über Interaktionen gibt und es daher unter Umständen zu paradoxen Wirkungen kommen kann [HIMMERICH et al., 2005].

In einer Studie von Wu et al. wurde an 53 hospitalisierte Patienten mit Schizophrenie über einen Zeitraum von 6 Monaten die Vorteile der diätetischen Kontrolle und eines normalen Bewegungsprogramms gezeigt. Die tägliche Kalorienzufuhr betrug bei den weiblichen Patienten im Schnitt 1400 kcal und bei den männlichen Patienten 1700 kcal. Die Gesamtenergiezufuhr teilte sich dabei auf 20% Protein, 25% Fett und 55% Kohlenhydrate auf. Die körperliche Aktivität wurde in diesen 6 Monaten dreimal in der Woche für etwa 30 Minuten durchgeführt [WU et al., 2007].

In der Studie kam es dabei zu signifikanten Verringerungen des Körpergewichts (5,4%), des BMI (5,4%), des Körperfetts und des Bauch- (3,3 cm) und Hüftumfangs (3,3 cm). Aber auch metabolische Faktoren wie Triglyceride, Insulin, etc. verbesserten sich wesentlich [WU et al., 2007].

Mögliche Lösungen zur (annähernden) Erhaltung des Körpergewichts [VANINA et al., 2002; WORMER, 2005] und Erhöhung der Compliance:

- Vor Therapiebeginn sollte eine Anamnese zur Gewichtsveränderung erstellt werden, damit andere Faktoren zur Gewichtszunahme beachtet werden können.
- Der behandelnde Arzt sollte offen mit dem Patienten über die Möglichkeit einer Gewichtszunahme sprechen.
- Zu Therapiebeginn sollte eine Körpergewichtsbestimmung durchgeführt werden, die regelmäßig (annähernd alle zwei Wochen) während der Behandlungsdauer durchgeführt werden sollte. Die untersuchten Parameter sollten auf jeden Fall das Körpergewicht, der BMI, der Taillenumfang und der Körperfettgehalt sein.
- Eine Ernährungsberatung, „Diät“ und Verhaltensintervention zeigen sich als wirksame Strategie.
- Es sollte aber immer die psychopharmakologische Wirksamkeit einer Substanz für die Entscheidung einer Therapie im Vordergrund stehen.

## Zusammenfassung

Die Adipositas ist weltweit zu einem der wichtigsten Gesundheitsprobleme herangewachsen. Nicht nur in den Industrieländern ist die Zahl der Adipösen angestiegen; die Entwicklungsländer haben mittlerweile auch mit dem Problem der Fettleibigkeit zu kämpfen. Die WHO sagt voraus, dass bis zum Jahr 2015 etwa 2,3 Milliarden Erwachsene übergewichtig ( $\text{BMI} > 25 \text{ kg/m}^2$ ) und mehr als 700 Millionen adipös ( $\text{BMI} > 30 \text{ kg/m}^2$ ) sein werden. In Österreich sind laut dem österreichischem Ernährungsbericht 2008 11% der 18 – 65jährigen Erwachsenen adipös und 31% derselben Gruppe übergewichtig. Dadurch steigen die Kosten für die Behandlung von adipösen Personen immer weiter an. Laut dem ersten österreichischen Adipositasbericht 2006 haben sich für das Jahr 2004 Kosten von 227,7 – 1.138,5 Millionen Euro errechnet.

Übergewicht/Adipositas entsteht durch ein Missverhältnis aus Energieaufnahme und Energieverbrauch. Das zunehmende pathophysiologische Wissen um die Komplexität der Körpergewichtsregulation zeigt, wie stabil und präzise diese Regulationssysteme arbeiten. In diesem System involviert sind Hormone aus dem Fettgewebe, Hormone aus dem Verdauungstrakt, Neurotransmitter und Neuropeptide. Sie beeinflussen das Hunger- und Sättigungsgefühl. Kommt es jedoch zu einer längerfristigen Störung in diesem System, so entstehen Übergewicht und Adipositas. Eine Körpergewichtszunahme kann auch durch psychische Erkrankungen oder den Einfluss der für deren Behandlung eingesetzten Medikamente, die in das Regulationssystem eingreifen können, entstehen. Kommt es zu einer Körpergewichtszunahme unter Psychopharmaka-Einnahme, so sinkt die Bereitschaft der Patienten, ihre Medikamente weiter einzunehmen oder es kommt zu einer Verschlechterung oder Verbreiterung des Krankheitsbildes durch eine neue psychische Belastung. Das Wissen, wieso es zu einer Körpergewichtszunahme oder auch -abnahme unter Psychopharmaka-Therapie kommt, kann in der Entscheidung helfen, ob ein Medikament gewechselt werden sollte oder ob eine konventionelle Life-Style-Therapie hilft, das Körpergewicht halbwegs konstant zu halten.

## Abstract

Obesity has grown to one of the world's most important health problems. Not only in developed countries has the number of obese people increased, developing countries also have to fight with the problem of obesity now. The WHO predicts that by 2015 approximately 2.3 billion adults will be overweight ( $\text{BMI} > 25\text{kg/m}^2$ ) and more than 700 million will be obese ( $\text{BMI} > 30\text{kg/m}^2$ ). In Austria, according to the Austrian Nutrition Report 2008 11% of the adults 18 - 65 years of age are obese and 31% of them are overweight. Consequently the costs of the treatment of obese individuals increase considerably. According to the first Austrian Obesity Report 2006 for the year 2004 costs from 227.7 to 1,138.5 million Euro were calculated.

Overweight / obesity is caused by an imbalance of energy intake and energy expenditure. The increasing pathophysiological knowledge of the complexity of body weight regulation shows how stably and precisely these regulatory systems work. In this system hormones from adipose tissue, hormones from the digestive tract, neurotransmitters and neuropeptides are involved. They affect feeling of hunger and satiety. However, longer-term disturbance in this system results in overweight and obesity. An increase in body weight may be also caused by mental illness or the influence of drugs used for their treatment, which can intervene in the regulatory system. If there is a body weight gain accompanying the intake of psychotropic drugs, the willingness of the patients to keep on taking their medications may decrease. Moreover, worsening or widening of the disease by a new psychological stress may ensue. Knowing why there is a gain or decrease in body weight in psychiatric therapy can help to determine whether a drug should be changed or whether a conventional lifestyle therapy helps to keep the body weight constant.

## Literaturverzeichnis

ALLISON D.B., MENTORE J.L., HEO M., CHANDLER L.P., CAPPELLERI J.C., INFANTE M.C., WEIDEN P.J. Antipsychotic-induced weight gain: A comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry* 1999; 156 (11): 1686-1696.

ARBEITER A.K., BÜSCHER R., HOYER P.F. Ghrelin. *Nephrologe* 2009; 4: 444-446.

BIESALSKI H.K., GRIMM P. Taschenatlas der Ernährung. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 2004; 350.

BISCHOFF S. C., BETZ C. Übergewicht im Erwachsenenalter. In: Ernährungsmedizin: Nach dem Curriculum Ernährungsmedizin der Bundesärztekammer und der DGE (Biesalski H.K., Bischoff S.C., Puchstein C., Hrsg). Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 2010; 405-430.

BUSCH P., WOLTER S., RAWNAQ T., KAIFI J.T., ABERLE J., IZBICKI J.R., MANN O. Operative Technik und deren outcome in der metabolischen Chirurgie. *Zentralblatt Chir* 2009; 134: 43-49.

CASE M., TREUER T., KARAGIANIS J., HOFFMANN V.P. The potential role of appetite in predicting weight changes during treatment with olanzapine. *BMC Psychiatry* 2010; 10 (72): 1-9.

CASTAÑEDA T.R., TONG J., DATTA R., CULLER M., TSCHÖP M.H. Ghrelin in the regulation of body weight and metabolism. *Frontiers in Neuroendocrinology* 2010; 31: 44-60.

CORANDER M.P., COLL A.P. Melanocortins and body weight regulation: Glucocorticoids, Agouti-related protein and beyond. *Eur J Pharmacol* 2011; 1-8

CUMMINGS D.E., OVERDUIN J. Gastrointestinal regulation of food intake. *Journal Clin Invest* 2007; 117 (1): 13-23

DELZENNE N., BLUNDELL J., BROUNS F., CUNNINGHAM K., DE GRAAF K., ERKNER A., LLUCH A., MARS M., PETERS H.P.F., WESTERTERP-PLANTENGA

M. Gastrointestinal targets of appetite regulation in humans. *Obesity reviews* 2010; 11: 234-250.

DENG C., WESTON-GREEN K., HUANG X.-F. The role of histaminergic H1 and H3 receptors in food intake: A mechanism for atypical antipsychotic-induced weight gain?. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 2010; 34: 1-4.

DESHMUKH R., FRANCO K. Managing weight gain as a side effect of antidepressant therapy. *Cleveland Clinical Journal of Medicine* 2003; 70 (7): 614-623.

ELMADFA I., LEITZMANN C. Ernährung des Menschen. Verlag Eugen Ulmer, Stuttgart, 1998; 487-495.

ELMADFA I., LEITZMANN C. Ernährung des Menschen. Verlag Eugen Ulmer, Stuttgart, 1998; 24.

GANTEN D., RUCKPAUL K. Molekularmedizinische Grundlagen von para- und autokrinen Regulationsstörungen. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 2006; 426-433

GIBSON C.D., CARNELL S., OCHNER C.N., GELIEBTER A. Neuroimaging, gut peptides and obesity: Novel Studies of the neurobiology of appetite. *Journal of Neuroendocrinology* 2010; 22: 833-845.

GIORGETTI M., TECOTT L.H. Contributions of 5-HT<sub>2C</sub>-receptors to multiple actions of central serotonin systems. *Eur J Pharmacol* 2004; 488: 1-9

GÖTHERT M., BÖNISCH H., SCHLICKER E., MAIER W. Psychopharmaka - Pharmakotherapie psychischer Erkrankungen. In: Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie (Aktories K., Förstermann U., Hofmann F.B., Starke K., Hrsg). Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH, München, Jena, 2005; 313-335.

GULLICKSEN P.S., DELLA-FERA M.A., BAILE C.A. Leptin-induced adipose apoptosis: Implications for body weight regulation. *Apoptosis* 2003; 8: 327-335.

HAMANN A. Pharmakotherapie der Adipositas. *Internist* 2008; 49: 106-113.



HAMANN A., MÜNZBERG H., ALGENSTAEDT P., TAFEL J. Molekulare Grundlagen der Adipositas. Herz 2001; 26 (3): 178-184.

HAN M., DENG C., BURNE T.H.J., NEWELL K.A., HUANG X.-F. Short- and long-term effects of antipsychotic drug treatment on weight gain and H1 receptor expression. Psychoneuroendocrinology 2008; 33: 569-580.

HAVEL P.J. Peripheral signals conveying metabolic information to the brain: Short-term and long-term regulation of food intake and energy homeostasis. Society for Experimental Biology and Medicine 2001; 963-977.

HEDEBRAND J., BAMMANN K., HINNEY A. Genetische Ursachen der Adipositas. Bundesgesundheitsbl 2010; 53: 674-680.

HEISLER L.K., COWLEY M.A., KISHI T., TECOTT L.H., FAN W., LOW M.J., SMART J.L., RUBINSTEIN M., TATRO J.B., ZIGMAN J.M., CONE R.D., ELMQUIST J.K. Central serotonin and melanocortin pathways regulating energy homeostasis. Ann. N.Y. Acad. Sci. 2003; 994: 169-174.

HEISLER L.K., JOBST E.E., SUTTON G.M., ZHOU L., BOROK E., THORNTON-JONES Z., LIU H.Y., ZIGMAN J.M., BALTHASAR N., KISHI T., LEE C.E., ASCHKENASI C.J., ZHANG C.-Y., YU J., BOSS O., MOUNTJOY K.G., CLIFTON P.G., LOWELL B.B., FRIEDMAN J.M., HORVATH T., BUTLER A.A., ELMQUIST J.K., COWLEY M.A. Serotonin reciprocally regulates melanocortin neurons to modulate food intake. Neuron 2006; 51: 239-249.

HEPPNER K.M., HABEGGER K.M., DAY J., PFLUGER P.T., PEREZ-TILVE D., WARD B., GELFANOV V., WOODS S.C., DiMARCHI R., TSCHÖP M. Glucagon regulation of energy metabolism. Physiology & Behavior 2010; 100: 545-548.

HIMMERICH H., SCHULD A., POLLMÄCHER T. Gewichtszunahme unter Psychopharmakatherapie. Deutsches Ärzteblatt 2005; 102: A2172-A2177.

HOFMANN E. Medizinische Biochemie systematisch. Uni-Med Verlag, Bremen, 2006; 657-662.

HSU Y.-W., CHU D.-C., KU P.-W., LIOU T.-H., CHOU P. Pharmacotherapy for obesity: past, present and future. *J Exp Clin Med* 2010; 2 (3): 118-123.

KAPLAN L.M. Body weight regulation and obesity. The Society for Surgery of the Alimentary Tract, Inc. 2003; 443-451.

KARRA E., BATTERHAM R.L. The role of gut hormones in the regulation of body weight and energy homeostasis. *Molecular and Cellular Endocrinology* 2010; 316: 120-128.

KASPER H. Ernährungsmedizin und Diätetik. Urban & Fischer Verlag, München, Jena, 2004; 245-271.

KHAWAM E.A., LAURENCIC G., MALONE Jr. D.A. Side effects of antidepressants: An overview. *Cleveland Clinical Journal of Medicine* 2006; 73 (4): 351-361.

KHAZAAL Y., CHATTON A., CLAEYS F., RIBORDY F., ZULLINO D., CABANAC M. Antipsychotic drug and body weight set-point. *Physiology & Behavior* 2008; 95: 157-160.

KIM S.F., HUANG A.S., SNOWMAN A.M., TEUSCHER C., SNYDER S.H. Antipsychotic drug-induced weight gain mediated by histamine H1 receptor-linked activation of hypothalamic AMP-kinase. *PNAS* 2007; 104 (9): 3456-3459.

KIRK S.L., GLAZEBROOK J., GRAYSON B., NEILL J.C., REYNOLDS G.P. Olanzapine-induced weight gain in the rat: role of 5-HT<sub>2C</sub> and histamine H<sub>1</sub> receptors. *Psychopharmacology* 2009; 207: 119-125.

KOJIMA M., KANGAWA K. Ghrelin: more than endogenous growth hormone secretagogue. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2010; 1200: 140-148.

KOLA B. Role of AMP-activated protein kinase in the control of appetite. *Journal of Neuroendocrinology* 2008; 20: 942-951.

KOLA B., HUBINA E., TUCCI S.A., KIRKHAM T.C., GARCIA E.A., MITCHELL S.E., WILLIAMS L.M., HAWLEY S.A., HARDIE D.G., GROSSMAN A.B., KORBONITS M. Cannabinoids and ghrelin have both central and peripheral metabolic

and cardiac effects via AMP-activated protein kinase. *The Journal of Biological Chemistry* 2005; 280: 25196-25201.

KRAL J.G., PAEZ W., WOLFE B.M. Vagal nerve function in obesity: Therapeutic implications. *World J Surg* 2009; 33: 1995-2006.

KRAMER K.M., KÜPER M. A., KÖNIGSRÄINER A. Bariatrische Chirurgie. In: *Ernährungsmedizin: Nach dem Curriculum Ernährungsmedizin der Bundesärztekammer und der DGE* (Biesalski H.K., Bischoff S.C., Puchstein C., Hrsg). Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 2010; 431-437.

KROEZE W.K., HUFSEIN S.J., POPADAK B.A., RENOCK S.M., STEINBERG S., ERNSBERGER P., JAYATHILAKE K., MELTZER H.Y., ROTH B.L. H1-histamine receptor affinity predicts short-term weight gain for typical and atypical antipsychotic drugs. *Neuropsychopharmacology* 2003; 28: 519-526.

LADENHEIM E.E. To B or not to B: Fat is the question. *J Physiol* 2010; 588.9: 1393-1394

LAM D.D., GARFIELD A.S., MARSTON O.J., SHAW J., HEISLER L.K. Brain serotonin system in the coordination of food intake and body weight. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior* 2010; 1-8.

LAUX G. Nomenklatur, Einteilung von Psychopharmaka. In: *Grundlagen der Neuropsychopharmakologie: Ein Therapiehandbuch* (Riederer P.F., Laux G., Hrsg). Springer, Wien, New York, 2010; 353-364.

LAWRENCE C., FRALEY G.S. Galanin-like peptide (GALP) is a hypothalamic regulator of energy homeostasis. *Frontiers of Neuroendocrinology* 2011; 32: 1-9.

LEHNINGER A.L., NELSON D.L., COX M.M. *Lehninger Biochemie*. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 2001; 971-976.

LEIBOWITZ S.F., ALEXANDER J.T. Hypothalamic serotonin in control of eating behavior, meal size, and body weight. *Society of Biological Psychiatry* 1998; 851-864.

- LIM C.T., KOLA B., KORBONITS M. AMPK as a mediator of hormonal signaling. *Journal of Molecular Endocrinology* 2010; 44: 87-97.
- LOGAN M.G., PEPPER M.S. The genetics of obesity: the role of the melanocortin 4 receptor. *JEMDSA* 2010; 15 (1): 45-47.
- LOPASCHUK G.D. USSHER J.R., JASWAL J.S. Targeting intermediary metabolism in the hypothalamus as a mechanism to regulate appetite. *Pharmacol Rev* 2010; 62: 237-264.
- LUDVIK B. Adipositas - Diagnostik und Therapie. In: *Ernährungsmedizin* (Widhalm K, Hrsg). Deutscher Aerzte-Verlag, Köln, 2009; 427 - 442.
- LÜLLMANN H., MOHR K., HEIN L. *Pharmakologie und Toxikologie*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 2010; 337-355.
- LUTZ T. Regulation der Nahrungsaufnahme durch Amylin und verwandte Peptide. *Forum Med Suisse* 2002; 40: 958-960.
- MACCARRONE M., GASPERI V., CATANI M.V., DIEP T.A., DAINESE E., HANSEN H.S., AVIGLIANO L. The endocannabinoid system and its relevance for nutrition. *Annu Rev Nutr* 2010; 30: 423-440.
- MATHEWS M., MUZINA D.J. Atypical antipsychotics: New drugs, new challenges. *Cleveland Clinical Journal of Medicine* 2007; 74 (8): 597-606.
- MEISTER B. Neurotransmitters in key neurons of the hypothalamus that regulate feeding behavior and body weight. *Physiology & Behavior* 2007; 92: 263-271.
- MORAN T.H., KINZIG K.P. Gastrointestinal satiety signals II. Cholecystokinin. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2004; 286: G183-G188.
- MÜLLER D.J., MUGLIA P., FORTUNE T., KENNEDY J.L. Pharmacogenetics of antipsychotic-induced weight gain. *Pharmacological Research* 2004; 49: 309-329.
- MÜLLER D.J., PETER C., PULS I., BRANDL E.J., LANG U.E., GALLINAT J., HEINZ A. Genetik der Antipsychotika-assoziierten Gewichtszunahme. *Nervenarzt* 2009; 80: 556-563.

MUTSCHLER E., GEISLINGER G., KROEMER H.K., RUTH P., SCHÄFER-KORTING M. Mutschler Arzneimittelwirkungen: Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie. Wissenschaftliche Verlagsges.m.b.H, Stuttgart, 2008; 160-184.

Österreichischer Adipositasbericht 2006

Österreichischer Ernährungsbericht 2008

PASSANI M.B., BLANDINA P., TORREALBA F. The histamine H3 receptor and eating behavior. American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics 2010; 1-30

RAUCH M., RIEDIGER T., SCHMID H.A., SIMON E. Orexin A activates leptin-responsive neurons in the arcuate nucleus. Eur J Physiol 2000; 440: 699-703.

ROCKSTROH S. Einführung in die Neuropsychopharmakologie. Verlag Hans Huber, Bern, 2001; 131-148.

ROSSI J., BALTHASAR N., OLSON D., SCOTT M., BERGLUND E., LEE C.E., CHOI M.J., LAUZON D., LOWELL B.B., ELMQUIST J.K. Melanocortin-4 receptors expressed by cholinergic neurons regulate energy balance and glucose homeostasis. Cell Metabolism 2011; 13: 195-204.

ROTHER E., BRÜNING J.C. Grundlagen der zentralen Körpergewichtsregulation. Gynäkologe 2007; 40: 592-598.

SCHUSDZIARRA V., ERDMANN J. Regulation der Nahrungsaufnahme. In: Ernährungsmedizin: Nach dem Curriculum Ernährungsmedizin der Bundesärztekammer und der DGE (Biesalski H.K., Bischoff S.C., Puchstein C., Hrsg). Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 2010; 47-60.

SEARS R.M., LIU R.-J., NARAYANAN N.S., SHARF R., YECKEL M.F., LAUBACH M., AGHAJANIAN G.K., DiLEONE R.J. Regulation of Nucleus accumbens activity by the hypothalamic neuropeptide melanin-concentrating hormone. The Journal of Neuroscience 2010; 30 (24): 8263-8273.

SLAWIK M., BEUSCHLEIN F. Genetik und Pathophysiologie der Adipositas. Internist 2006; 47: 120-129.

STANLEY S., WYNNE K., BLOOM S. Gastrointestinal satiety signals III. Glucagon-like peptide 1, oxyntomodulin, peptide YY, and pancreatic polypeptide. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2004; 286: G693-G697.

STEFATER M.A., SEELEY R.J. Central nervous system nutrient signaling: The regulation of energy balance and the future of dietary therapies. Annu Rev Nutr 2010; 30: 219-35.

STRADER A.D., WOODS S.C. Gastrointestinal hormones and food intake. Gastroenterology 2005; 128: 175-191.

SUCAJTYS-SZULC E., TURYN J., GOYKE E., KORCZYNSKA J., STELMANSKA E., SLOMINSKA E., SMOLENSKI R.T., RUTKOWSKI B., SWIERCZYNSKI J. Differential effect of prolonged food restriction and fasting on hypothalamic malonyl-CoA concentration and expression of orexigenic and anorexigenic neuropeptides genes in rats. Neuropeptides 2010; 44: 17-23.

SUZUKI K., SIMPSON K.A., MINNION J.S., SHILLITO J.C., BLOOM S.R. The role of gut hormones and the hypothalamus in appetite regulation. Endocrine Journal 2010; 57 (5): 359-372.

THEWS G., MUTSCHLER E., VAUPEL P. Anatomie, Physiologie, Pathophysiologie des Menschen. Wissenschaftliche Verlagsges.m.b.H, Stuttgart, 1999; 335.

TILL U. Pathophysiologie / Pathobiochemie systematisch. Uni-Med Verlag, Bremen, 1999; 516-523.

TSO P., SUN W., LIU M. Gastrointestinal satiety signals IV. Apolipoprotein A-IV. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2004; 286: G885-G890.

VANINA Y., PODOLSKAYA A., SEDKY K., SHAHAB H., SIDDIQUI A., MUNSHI F., LIPPMANN S. Body weight changes associated with pharmacology. Psychiatric Services 2002; 53 (7): 842-847.

VESELINOVIĆ T., HIMMERICH H. Antihistaminerge Antipsychotika verursachen Gewichtszunahme. *Nervenarzt* 2010; 81: 329-334.

WHO. ICD-10, International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision, Version for 2007.

WIELINGA P.Y., LÖWENSTEIN C., MUFF S., MUNZ M., WOODS S.C., LUTZ T.A. Central amylin acts as an adiposity signal to control body weight and energy expenditure. *Physiology & Behavior* 2010; 101: 45-52.

WILLIAMS K.W., SCOTT M.M., ELMQUIST J.K. Modulation of the central melanocortin system by leptin, insulin, and serotonin: Co-ordinated actions in a dispersed neuronal network. *Eur J Pharmacol* 2011; 1-11.

WITTENBURG H., TENNERT U., MÖSSNER J. Hormonale und metabolische Funktionen des Dünndarms. *Internist* 2010; 1-6.

WOODS S.C. Gastrointestinal satiety signals I. An overview of gastrointestinal signals that influence food intake. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2004; 286: G7-G13.

WOODS S.C., BENOIT S.C., CLEGG D.J., SEELEY R.J. Regulation of energy homeostasis by peripheral signals. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2004; 18 (4): 497-515.

WOODS S.C., D'ALESSIO D.A. Central control of body weight and appetite. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 37-50.

WORMER E.J. Das Adipositas-Dilemma. *NeuroTransmitter* 2005; 6: 52-55.

WU M.-K., WANG C.-K., BAI Y.-M., HUANG C.-Y., LEE S.-D. Outcomes of obese, clozapine-treated inpatients with schizophrenia placed on a six-month diet and physical activity program. *Psychiatric Services* 2007; 58 (4): 544-550.

XU Y., JONES J.E., KOHNO D., WILLIAMS K.W., LEE C.E., CHOI M.J., ANDERSON J.G., HEISLER L.K., ZIGMAN J.M., LOWELL B.B., ELMQUIST J.K. 5-HT<sub>2</sub>CRs expressed by pro-opiomelanocortin neurons regulate energy homeostasis. *Neuron* 2008; 60 (4-2): 582-589.

### Internetquellen:

Abnehmen mit alli friends. Ein gewichtiges Problem: Übergewicht.

Fettverteilungsmuster Apfel-Birne. URL:

<http://www.friends.alliprogramm.de/Uebergewicht-Abnehmen/ProblemUebergewicht.aspx>, letzter Aufruf: 27.4.2011.

KIENZLE F.B. Die Wirkung des 5-HT-Agonisten 8-OH-DPAT auf die Serotoninfreisetzung im lateralen Hypothalamus und das Fressverhalten der Ratte: Eine -Mikrodialyse-Studie. URL: <http://edoc.hu-berlin.de/dissertationen/kienzle-frederike-bianca-2002-07-15/HTML/chapter1.html>, 14.01.2004, letzter Aufruf: 27.4.2011

Deutsche Adipositas-Gesellschaft (DAG), Deutsche Diabetes-Gesellschaft (DDG), Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE), Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM). Evidenzbasierte Leitlinie, Prävention und Therapie der Adipositas. Version 2007. URL: <http://www.adipositas-gesellschaft.de/daten/Adipositas-Leitlinie-2007.pdf>.

Austria Codex. URL: <http://www.medizin-medien.at/dynasite.cfm?dssid=4133&dsmid=69263&qstring=dssid%3D4468%26dsmid%3D69676%26dserverrefresh%3D0%26dspaid%3D0>



## Lebenslauf

### Persönliche Daten:

Name: Barbara Lau

Geburtsdatum: 07.11.1982

Geburtsort: Wien

Staatsbürgerschaft: Österreich

### Ausbildung:

1989 – 1993 Volksschule Bisamberg

1993 – 2002 GRG21 OE

2003 – Universität Wien  
Studienrichtung Ernährungswissenschaften

2007 – Wirtschaftsuniversität Wien  
Studienrichtung Wirtschafts- und Sozialwissenschaften

### Praktika:

08/2009 Psychosomatisches Zentrum Eggenburg

09/2009 Psychosomatisches Zentrum Eggenburg

12/2009 MA38

Lebensmitteluntersuchungsanstalt